

# **Evaluierung von temperaturrelevanten Parametern zur lokalen Erwärmung von Geweben mittels magnetischer Thermoablation**

## **Dissertation**

zur Erlangung des akademischen Grades

**doctor medicinae (Dr. med.)**

vorgelegt dem

Rat der Medizinischen Fakultät der **Friedrich-Schiller-Universität Jena**

von **Katrin Frühauf**, geboren am 10. Juli 1975 in Bernburg

**Gutachter**

1. ....

2. ....

3. ....

**Tag der öffentlichen Verteidigung: .....**

*...wie unglücklich und von Enttäuschung zermürbt solche Ärzte sind, die ihre Arbeit so verstehen, daß sie ernsthaft versuchen, Krankheit und Tod zu besiegen? Woher nehmen sie die Motivation, den Kampf zu führen?*

*Einmal besuchte Nan-in ein junger Arzt, der von ihm lernen wollte, wie man die Todesfurcht überwinden könne. Nan-in riet ihm, seine Zeit nicht mit Buddhismus zu vergeuden, sondern nach Hause zu gehen und seine Patienten zu versorgen. Der junge Arzt kam jedoch immer wieder, stets mit derselben Frage, und Nan-in antwortete ihm jedesmal, er solle seine Zeit nicht vergeuden und sich um seine Patienten kümmern. Nach langem Widerstand erkannte der Arzt schließlich, worum es ging. Seine Ernsthaftigkeit hatte ihn daran gehindert, ernsthaft zu werden. Als er dann endlich gelernt hatte, sowohl sich selbst als auch sein Leben und seinen Tod nicht so wichtig zu nehmen, konnte er seine Patienten und ihr Geschick ernst nehmen.*

*(aus „Buddha und Jesus – Gespräche“  
Carrin Dunne)*

# Inhalt

|   |           |
|---|-----------|
| Verzeichnis der verwendeten Symbole und Abkürzungen   | 6         |
| Verzeichnis der verwendeten Indices   | 7         |
| <b>1 Einleitung</b>   | <b>8</b>  |
| <b>2 Material und Methoden</b>  | <b>15</b> |
| <b>2.1 Überprüfung der Temperaturmessung im magnetischen Wechselfeld</b>  | <b>15</b> |
| 2.1.1 Kalibrierung des faseroptischen Temperatursensors   | 15        |
| 2.1.2 Kalibrierung der Thermoelemente   | 16        |
| 2.1.3 Vergleich der Temperaturmessung mit Faseroptik und Thermoelement  | 17        |
| <b>2.2 Suche nach einer geeigneten Suspensionsmatrix für Eisenoxidteilchen zur Bestimmung der spezifischen Absorptionsrate (SAR)</b>          | <b>19</b> |
| 2.2.1 Bestimmung des Gelier- und Schmelzpunktes ausgewählter Lösungen   | 20        |
| 2.2.2 Viskositätsmessung an einer ausgewählten Suspensionsmatrix  | 21        |
| 2.2.3 Zubereitung einer 2%igen Agarlösung   | 22        |
| <b>2.3 Bestimmung der spezifischen Wärmekapazität von Agar</b>  | <b>23</b> |
| 2.3.1 Bestimmung des Wasserwertes   | 23        |
| 2.3.2 Bestimmung der spezifischen Wärmekapazität von Agar   | 25        |
| <b>2.4 Bestimmung der spezifischen Absorptionsrate (SAR) ausgewählter Eisenoxidproben</b>   | <b>26</b> |
| 2.4.1 Aufnahme des Magnetfeldprofils innerhalb der Spule  | 26        |
| 2.4.2 Bestimmung des Masseanteils an $\text{Fe}_3\text{O}_4$ in Ferrofluiden  | 27        |
| 2.4.3 Bestimmung der SAR ausgewählter Eisenoxidproben   | 28        |
| <b>3 Ergebnisse</b>   | <b>31</b> |
| <b>3.1 Ergebnisse der Überprüfung der Temperaturmessung im magnetischen Wechselfeld</b>   | <b>31</b> |
| 3.1.1 Kalibrierung der Faseroptik   | 31        |
| 3.1.2 Kalibrierung der Thermoelemente   | 32        |
| 3.1.3 Vergleich der Temperaturmessung mit faseroptischem Sensor und Thermoelement bezüglich ihrer Eignung im magnetischen Wechselfeld         | 33        |
| <b>3.2 Ergebnisse der Suche nach einer geeigneten Suspensionsmatrix für Eisenoxidteilchen zur Bestimmung der Spezifischen Absorptionsrate</b> | <b>37</b> |
| 3.2.1 Bestimmung des Gelier- und Schmelzpunktes ausgewählter Lösungen   | 37        |
| 3.2.2 Viskositätsmessung an einer ausgewählten Suspensionsmatrix  | 40        |
| <b>3.3 Ergebnisse der Bestimmung der spezifischen Wärmekapazität von Agar</b>   | <b>41</b> |
| 3.3.1 Bestimmung des Wasserwertes   | 41        |
| 3.3.2 Ergebnisse der Bestimmung der Wärmekapazität von Agar   | 42        |

|            |   |           |
|------------|---|-----------|
| <b>3.4</b> | <b>Ergebnisse der Bestimmung der Spezifischen Absorptionsrate ausgewählter Eisenoxidproben</b>                            | <b>45</b> |
| 3.4.1      | Aufnahme des Magnetfeldprofils innerhalb der Spule  | 45        |
| 3.4.2      | Ergebnisse der Bestimmung der Massenanteile von $\text{Fe}_3\text{O}_4$ in Ferrofluiden                                   | 45        |
| 3.4.3      | Bestimmung der SAR ausgewählter Eisenoxidproben   | 46        |
| <b>4</b>   | <b>Diskussion</b>   | <b>49</b> |
| 4.1        | Überprüfung der Temperaturmessung im magnetischen Wechselfeld   | 49        |
| 4.2        | Festlegung einer geeigneten Suspensionsmatrix für Eisenoxidteilchen zur Bestimmung der spezifischen Absorptionsrate (SAR) | 52        |
| 4.3        | Bestimmung der spezifischen Wärmekapazität von Agar   | 55        |
| 4.4        | Bestimmung der Spezifische Absorptionsrate (SAR) ausgewählter Eisenoxidproben   | 56        |
| <b>5</b>   | <b>Zusammenfassung</b>  | <b>62</b> |
| <b>6</b>   | <b>Anhang</b>   | <b>64</b> |
| <b>7</b>   | <b>Bibliographie</b>  | <b>65</b> |
| <b>8</b>   | <b>Danksagung</b>   | <b>70</b> |
| <b>9</b>   | <b>Lebenslauf</b>   | <b>71</b> |
|            | <b>Ehrenwörtliche Erklärung</b>   | <b>72</b> |

## Verzeichnis der verwendeten Symbole und Abkürzungen

|  |   |
|--|---|
| Abb.   | Abbildung   |
| Aqua dest. ( $\text{H}_2\text{O}_{\text{dest.}}$ ) | Destilliertes Wasser  |
| ATP  | Adenosintriphosphat   |
| c  | Spezifische Wärmekapazität [ $\text{kJ}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$ ] |
| Cu   | Kupfer  |
| f  | Frequenz [Hz]   |
| Fo, Faseroptik                                     | Faseroptischer Sensor   |
| h  | Stunde  |
| H  | Magnetische Feldstärke [ $\text{A}\cdot\text{m}^{-1}$ ]                         |
| HFTT   | Hochfrequenzthermotherapie  |
| Hg-Thermometer                                     | Quecksilberthermometer  |
| $\text{H}_2\text{O}$                               | Wasser  |
| K  | Wasserwert [ $\text{kJ}\cdot\text{K}^{-1}$ ];                                   |
| Konst  | Konstantan  |
| LITT   | Laserinduzierte Thermotherapie  |
| m  | Masse [g]   |
| min  | Minute(n)   |
| MRT  | Magnetresonanztomograph   |
| MWF  | Magnetisches Wechselfeld  |
| Ni   | Nickel  |
| Q  | Wärmemenge [kJ]   |
| r.t.   | Raumtemperatur [ $^{\circ}\text{C}$ ]   |
| $r^2$  | Bestimmtheitsmaß  |
| RITA   | Radio-Frequenz-Thermoablation   |
| s.   | siehe   |
| SAR  | Spezifische Absorptionsrate   |
| Sta  | Standardabweichung  |
| s.u.   | siehe unten   |
| T  | Temperatur [ $^{\circ}\text{C}$ ; K]  |
| t  | Zeit [s]  |
| The  | Thermoelement   |

|                              |  |
|------------------------------|--|
| U                            | Spannung [V]                             |
| V                            | Volumen [ml]                             |
| v/v                          | Volume/Volume                            |
| w/v                          | Weight/Volume                            |
| Zn                           | Zink                                     |
| $\Delta$                     | Differenz, Fehler                        |
| $\delta$                     | Differenzial                             |
| $\rho$                       | Dichte [ $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$ ] |
| $\varnothing$                | Durchmesser                              |
| $\varnothing_{\text{innen}}$ | Innendurchmesser                         |

### Verzeichnis der verwendeten Indices

|    |                           |
|----|---------------------------|
| a  | außen                     |
| FF | Ferrofluid                |
| G  | Gelierungspunkt, Gelpunkt |
| i  | innen                     |
| M  | Mischung                  |
| Ma | Magnetit                  |
| S  | Schmelzpunkt              |
| W  | Wasser                    |

# 1 Einleitung

Die heilende Wirkung von Fieber ist den Medizinern schon seit dem Altertum bekannt. Bereits vor hunderten von Jahren sagte der griechische Physiker Parmenides, wenn er die Möglichkeit hätte, Fieber zu induzieren, wäre er in der Lage, alle Krankheiten zu heilen [HAHN 1982]. HAHN zufolge griffen Busch und Fehleisen dieses Phänomen in ihren Schriften 1866 bzw. 1883 erneut auf. Beide beschrieben, daß Fieber zur Tumorrogression führen kann, sei es zufällig oder durch Injektion pyrogen wirkender Bakterientoxine. Dieses Erkenntnis wird unterstützt durch die häufige Beobachtung, daß die Inzidenz von Krebserkrankungen in Ländern mit endemisch vorkommender Malaria (Wechselfieber) geringer ist als in anderen Gebieten [DIETZEL 1975].

Ausgehend von diesem Wissen und der Beobachtung, daß es selbst bei erfolgversprechenden Therapieverfahren, beispielsweise der Anwendung von Zytostatika und radioaktiven Strahlen, zu Therapieresistenzen kommen kann, hat man sich an die auf den Heilungsprozeß bösartiger Tumorerkrankungen unterstützende und sensibilisierende Wirkung hoher Körpertemperaturen erinnert.

Fieber ist eine natürliche Überwärmung des Körpers. Es entsteht nicht durch Störung der Thermoregulation des Organismus, sondern durch eine interne Verschiebung des Sollwertes der Körpertemperatur [SIMON 1997]. Eine künstliche Anhebung der Körpertemperatur hingegen wird als **Hyperthermie**<sup>1</sup> bezeichnet. Nach HAHN [1982] versteht man unter Hyperthermie die Erzeugung einer Körpertemperatur, oberhalb welcher es zu schwersten Störungen des Zentralen Nervensystems kommt, die je nach Tierart unterschiedlich sein kann. Beim Menschen sind das 42°C. Ab dieser Temperatur kann eine weitere Erwärmung von Gewebe nur noch lokal erfolgen. Die obere Grenze des als Hyperthermie bezeichneten Temperaturbereichs wird je nach Autor unterschiedlich angegeben. JORDAN et al. [1999] sprechen im Bereich von 41 - 46°C von Hyperthermie. JOURNEE-DE KORVER et al. [1995] bezeichnen auch eine Behandlungstemperatur von 50°C noch als Hyperthermie.

Die Hyperthermie führt in der Regel zu subletalen bzw. reversiblen Zellschädigungen. Dazu gehören Veränderungen des Intermediärstoffwechsels durch Beeinträchtigung des Zitratzykluses mit nachfolgender ATP<sup>2</sup> - Verarmung, Schädigung der

---

<sup>1</sup> Hyperthermie (griechisch) = Überwärmung

<sup>2</sup> ATP = Adenosintriphosphat, wichtigster Energieträger der Zelle



Chromatinstruktur, Desintegration des Zytoskeletts, Konformationsänderungen von Makromolekülen, die Störung zellulärer Reparaturmechanismen und Störung der späten DNS-Synthesephase [WEISCHEDEL 1987].

Die Beeinträchtigung der Funktion von Zellen durch Wärme bezog zunächst MANFRED VON ARDENNE in seine *Multistep-Therapie* zur Behandlung von Tumorerkrankungen ein, welche er bereits 1965 vorstellte [ARDENNE 1994]. Das Multi-Step-Therapieverfahren verbindet Ganzkörperhyperthermie von ca. 1h (zunächst durch Warmwasserbad, heute durch Infrarot-Bestrahlung) mit einer induzierten Hyperglykämie, welche durch Laktatazidose den pH-Wert der Zellen senkt und sie dadurch für die Überwärmung sensibler macht. Gleichzeitig atmet der Patient sauerstoffangereicherte Luft ein, welche die systemische Streßtoleranz der Prozedur erhöht und der wärmebedingten Löslichkeitsminderung von Sauerstoff im Blut entgegen wirkt. Die Kombination aller drei Methoden verbesserte die Überlebensrate selbst schwer kranker Patienten [STEINHAUSEN 1994]. Dabei ist das Ausbleiben langfristiger Nebenwirkungen ein sehr positiver Aspekt dieser Methode. Die unter der Therapie auftretenden Strapazen sind durch Behandlung mit Neuroleptanalgetika und anschließender Überwachung auf einer Intensivstation kontrollierbar [ARDENNE 1994]. Dennoch bleibt diese Methode ein palliatives Therapieverfahren.

Ein anderes Verfahren ist die gleichzeitige Behandlung bösartiger Erkrankungen durch *Strahlentherapie und Hyperthermie*. Durch die alleinige Bestrahlung werden den Zellen in der Prämitose- und Mitosephase des Zellzykluses DNA-Schäden zugefügt, welche aber durch die zellulären Reparaturmechanismen in der späten DNA-Synthesephase teilweise wieder behoben werden können [WEISCHEDEL 1987]. Durch zusätzliche Überwärmung des Gewebes werden die zellulären Reparaturprozesse jedoch geschädigt, so daß beide Methoden durch unterschiedliche Angriffspunkte im Zellzyklus additiv wirksam werden. Diese Tatsache ist seit längerer Zeit erwiesen, so daß man sich heute mit dem günstigsten Applikationszeitpunkt von Strahlen und Wärme in zeitlicher Abhängigkeit von einander beschäftigt [PESCHKE et al. 1998].

In der Anwendung der Kombinationstherapie aus Bestrahlung und Hyperthermie wird häufig eine mit der radioaktiven Substanz beladene Nadel zum Erwärmen genutzt. Im einfachen Fall kann dies durch Anschluß der Nadel an ein Warmwassersystem erfolgen [STUCKLSCHWEIGER et al. 1991]. Nachteil dieser Methode ist und bleibt jedoch die bestehende Strahlenbelastung des Patienten sowie in vielen Fällen die Invasivität des Verfahrens.

Ähnliche Verhältnisse finden sich bei der Kombination aus *Chemotherapie und Hyperthermie*. Hier erhöht sich die Sensibilität der Zellen gegenüber der Wirkung bestimmter Zytostatika ebenfalls durch Hyperthermie, wie kürzlich durch Untersuchungen an Leukämiezellen bestätigt wurde [PANTAZIS et al. 1999]. Doch auch diese Methode hat bei der Anwendung am Patienten den Nachteil, daß sich dieser einer belastenden Ganzkörperhyperthermie aussetzen muß bzw. das Verfahren bei lokaler Anwendung oft invasiv wird.

Alle bisher vorgestellten Verfahren gehören zu den klassischen Methoden der Thermotheapie von Tumoren und finden in der Praxis Anwendung. Den größten Erfolg verspricht die Kombination aus allen drei Methoden: *Chemotherapie, Bestrahlung und Hyperthermie*. Unterstützt wird dieser Gedanke durch die bemerkenswerten Ergebnisse von WUST et al. [1999], welche Tumoren des Enddarmes durch Kombination aller drei genannten Verfahren behandelten. Doch auch zur Hyperthermie gesellen sich neben technischen Problemen biologische Schwierigkeiten. Diese bestehen in einer Thermoresistenz, welche die Verringerung der Wärmeempfindlichkeit von Zellen und Geweben nach einer oder mehreren Hyperthermiebehandlungen bezeichnet [WEISCHEDEL 1987]. Dieses Phänomen wird durch sogenannte Hitzeschockproteine verursacht. Das sind Proteine, welche die richtige Faltung von Polypeptidketten sowie die Zusammenlagerung von oligomeren Strukturen beeinflussen. Sie werden in den Zellen unter Streßbedingungen - meist einem Hitzeschock- gebildet. Die Zelle ist dadurch in gewissem Umfang vor weiteren Schädigungen durch Überwärmung geschützt. [HOFMANN 1996; MADERSBACHER 1998]

Diese Erkenntnis zeigt die Grenzen der Hyperthermie. Oft kann sie zu einer Verzögerung des Krankheitsgeschehens und zur Tumorregression führen, meist jedoch nicht zur Heilung. Die Vision der Mediziner, Tumorerkrankungen mit einem einzigen Verfahren zu heilen, konnte auf diesem Wege nicht erfüllt werden.

Diesem Ziel versucht man durch Anwendung der **Thermoablation**, einer auf sehr hohen Temperaturen beruhenden Methode mit stark schädigendem Potential, näher zu kommen. Als Thermoablation wird das Erreichen von Temperaturen oberhalb der Grenze der Hyperthermie bezeichnet, wodurch es – abhängig von der jeweiligen Temperatur – zu Gewebenekrosen, Koagulationen und Karbonisationen kommt. In dieser Arbeit sollen in Anlehnung an JORDAN et al. [1999] Temperaturen ab 47°C als Thermoablation bezeichnet werden.

Zur Erzeugung thermoablasiver Temperaturen hat man verschiedene Methoden entwickelt. Zum einen werden Metallsticks oder Nadeln in den Tumor eingesetzt bzw. eingestochen. Diese werden anschließend *elektrisch* [BRAUN et al. 1998] oder durch *Induktion von Wirbelströmen* bzw. *magnetischer Verluste* im Hochfrequenzwechselfeld [BURTON 1971] beheizt und führen je nach erreichter Temperatur zu Schädigungen des umliegenden Gewebes. Das Verfahren erfüllt die Forderung nach lokaler und präziser Gewebeerhitzung durch das direkte Einsetzen der Metallnadeln in das Tumorgewebe. Als sehr nachteilig erweist sich jedoch die starke Invasivität der Methode. Diese kann nur durch Nutzung natürlicher Körperöffnungen herabgesetzt werden, wie dies transurethral<sup>3</sup> bei Prostatakarzinomen und benigner Prostatahyperplasie<sup>4</sup> [BRAUN et al. 1998] angewendet wird. Das Verfahren ist aus diesem Grund nicht universell in der Tumorbehandlung anwendbar.

Eine andere Möglichkeit der Thermoablation ist die Erwärmung des Gewebes mit *Ultraschall*. Die Behandlung des Gewebes erfolgt durch Schallimpulse, die eine Erhitzung des Gewebes bis zum „Kochen“ ermöglichen. Außerdem kann durch Setzen vieler kleiner reihenförmiger Läsionen ein Gewebeblock gewissermaßen „herausgeschnitten“ und benachbartes gesundes Gewebe geschont werden [HILL et al. 1995]. Allerdings erweist sich als nachteilig, daß die Methode nur oberflächlich bzw. bis zu einer Tiefe von 10cm Anwendung finden kann [HILL et al. 1995]. Der Ultraschall wird an den verschiedenen Gewebeschichten reflektiert [WEISCHEDEL 1987] und bleibt deshalb in seiner Eindringtiefe beschränkt. Alternativ kann man sich auch hier nur natürliche Öffnungen zunutze machen oder muß auf chirurgische Maßnahmen zurückgreifen.

Weitere in der Entwicklung befindliche Thermoablationsverfahren sind die *Laser-induzierte Thermotherapie* (LITT) sowie die auf elektromagnetischen Wellen basierende *Hochfrequenzthermotherapie* (HFTT). Letzteres Verfahren wird auch Radio Frequency Tissue Ablation (RITA) genannt, bei welchem die Gewebeerwärmung auf Ionenanregung durch die Ausstrahlung elektromagnetischer Wellen im Radiofrequenzbereich (um 500kHz) beruht [SOLBIATI et al. 1997, GOLDBERG et al. 1996]. Beide Methoden wirken lokal auf kleine Gewebsbereiche und zeigen daher bezüglich der Treffsicherheit tumorösen Gewebes eine hohe Präzision. Mittels Laserstrahl kön-

---

<sup>3</sup> transurethral = durch die Harnröhre

<sup>4</sup> Prostatahyperplasie = gutartige Vergrößerung der Prostata

nen aber nur kleine Tumoren bis zu einer Größe von 2,5cm, durch den Einsatz mehrerer Laserapplikatoren Tumoren bis 5cm Durchmesser, behandelt werden [ROGGAN et al. 1999]. Aufgrund dieser Begrenzung erfüllt diese Therapieform die praktischen klinischen Anforderungen nur suboptimal. Die elektromagnetischen Wellen haben den Nachteil, daß sie nur oberflächlich Gewebe erwärmen. Beide Verfahren, Laser- wie Hochfrequenztherapie sind in der Hinsicht unbefriedigend, als daß sie zu schnell zu Karbonisationen des Gewebes führen. Demgegenüber kann eine kontrollierbare Erwärmung und damit gleichmäßige Wärmeverteilung durch den Einsatz von *Mikrowellen* erreicht werden. Jedoch kommt es durch Anlegen eines äußeren Feldes zu großflächigen Erwärmungen und zur Miterfassung gesunden Gewebes. Als Alternative bleibt wieder nur der Weg über natürliche – z.B. bei der Behandlung von Prostatahyperplasie [LARSON et al.,1998; LANCASTER et al.,1999] - oder chirurgische Öffnungen.

Insgesamt sind die bisher zur Verfügung stehenden Verfahren der Thermoablation noch unbefriedigend, so daß weiterhin großer Forschungsbedarf hinsichtlich der Optimierung vorhandener und der Entwicklung neuer Therapieverfahren besteht.

Ein vom Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie Jena verfolgtes Konzept beruht auf den Erfahrungen der Gd-DTPA<sup>5</sup> Kontrastmittelanreicherung zur Darstellung des Mammakarzinoms<sup>6</sup> im Magnetresonanztomograph (MRT) [KAISER et al. 1992 u. 1993], bei welcher es kurz nach Injektion des Kontrastmittels zur selektiven Darstellung des Tumors kommt. Analog dazu ist langfristig vorgesehen, *Eisenoxide* über die Blutbahn zu verabreichen. Die Mamma wird anschließend einem *magnetischen Wechselfeld* ausgesetzt, wodurch in den im Tumorgewebe selektiv angereicherten Partikeln magnetische Verluste erzeugt werden und dadurch der gesamte Tumor erhitzt und zerstört wird.

Erste Versuche einer Erwärmung von Geweben durch Anregung von eisenoxidhaltigen Stoffen durch ein magnetisches Wechselfeld wurden bereits 1957 von GILCHRIST et al. am Beispiel von Lymphknoten unternommen. Außerdem wurde gezeigt, daß starke Wechselfelder weder schädigenden Einfluß auf den untersuchten Organismus [RAND et al. 1981] noch auf die Fertilität haben oder teratogen wirken [GILCHRIST et al.1965]. Vereinzelte Versuche zur Hyperthermie bzw. Thermoablation auf der Grundlage dieses Verfahrens an Tieren sind unter anderen von MEDAL et

---

<sup>5</sup> Gadolinium-diethylethriamin-pentaacetyl-Säure

<sup>6</sup> Mamma (lateinisch) = Brust

al.[1959] und LUDERER et al.[1983] durchgeführt worden. Abwandlungen der Methode finden sich bei GORDON et al.[1979], welche die Applikation der Eisenoxide durch Phagozytose der Teilchen anstrebten und bei MITSUMORI et al.[1996], welche zusätzlich die magnetischen Partikel zur Embolisation von Tumorgefäßen ausnutzten.

Forschungsbedarf besteht bei all diesen Methoden in der systematischen Untersuchung thermorelevanter Parameter. Beiträge zur Feldabhängigkeit der Leistungsfähigkeit ferromagnetischer Substanzen sowie physikalischer Grundmechanismen der Wärmeentwicklung durch diese Partikel im magnetischen Wechselfeld haben HERGT et al.[1998] und Hiergeist et al.[1999] vorgelegt. Auf dem Gebiet der Hyperthermie sind einige Untersuchungen zu physikalischen wie biologischen Aspekten zum Einsatz magnetischer Partikel von JORDAN [1993] durchgeführt worden. Im Gegensatz zur Hyperthermie verlangen thermoablasive Verfahren jedoch hohe Temperaturen innerhalb sehr kurzer Expositionszeiten. Untersuchungen zu den notwendigen Kenntnissen über die temperaturrelevanten Parameter entsprechender eisenoxidhaltiger Substanzen standen bisher im Hintergrund. In der vorliegenden Arbeit soll deshalb nach der Entwicklung geeigneter Methoden eine erste Auswahl an Magnetitpulvern und Ferrofluiden<sup>7</sup> durch die Bestimmung der **Spezifischen Absorptionrate (SAR)** charakterisiert werden. Die SAR ist die aufgrund magnetischer Verluste erfolgende Temperaturänderung innerhalb einer bestimmten Zeit bezogen auf eine definierte Masse Eisenoxid. Dieser Wert sagt aus, wieviel Wärme bzw. Leistungsverlust mit einer bestimmten Menge einer ferromagnetischen Substanz durch das Wirken eines konstanten magnetischen Wechselfeldes erzeugt werden kann. Das heißt, bei einer SAR von zum Beispiel 5W/g werden durch 1g Substanz 5 Watt erzeugt bzw. innerhalb von einer Sekunde entstehen 5 Joule Wärme.

HIERGEIST et al.[1999] haben bereits gezeigt, daß es Unterschiede der SAR-Werte in Abhängigkeit vom Aggregatzustand des umgebenden Mediums gibt. Biologische Medien wie zum Beispiel Zellverbände weisen aber eine komplexe Struktur auf und lassen sich deshalb weder einer flüssigen noch festen Strukturform bzw. einem definierten Aggregatzustand eindeutig zuordnen. Aus diesem Grund sollten die SAR-Messungen sowohl in einer definierten flüssigen als auch festen Zustandsform erfolgen, um damit die Grenzen der in Geweben zu erwartenden SAR-Werte abzustecken. Um dieses Ziel zu erreichen, wurden zunächst bisher wenig beachtete temperaturrelevante Parameter der SAR-Messungen in die Aufgabenstellung einbezogen.

---

<sup>7</sup> in einer Flüssigkeit (meistens Wasser) suspendierte Magnetitteilchen

In der vorliegenden Arbeit sind folgende Schwerpunkte untersucht worden:

- Überprüfung und Vergleich vorhandener Temperaturmeßverfahren auf die Anwendbarkeit im magnetischen Wechselfeld, um eine mögliche Beeinflussung der Temperaturmessung durch das Magnetfeld abschätzen zu können.
- Für die SAR-Messungen im flüssigen wie im festen Aggregatzustand mußte ein Gel als geeignete Suspensionmatrix gefunden werden, welches Messungen in beiden Zustandsformen ermöglicht und dabei die Homogenität des Magnetitgemisches während der Messungen im Magnetfeld gewährleistet.
- Bestimmung der spezifische Wärmekapazität in der flüssigen wie festen Zustandsform des Gels und Bestimmung des Wasserwertes der Versuchsanordnung, um genaue SAR-Werte errechnen zu können und Wärmeverluste an Geräte und Suspensionsmatrix so gering wie möglich zu halten.
- Bestimmung der SAR-Werte von ausgewählten Magnetitpulvern und Ferrofluiden auf der Grundlage der vorher ermittelten thermischen Parameter.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Überprüfung der Temperaturmessung im magnetischen Wechselfeld

Chemikalien: Eiswasser, Leitungswasser

Geräte: **Digitalmultimeter** (HTML-2000 Keithley, Ohio, USA), **Faseroptischer Sensor und Faseroptisches Gerät** (Metricor 2000 Photonetics, Landsberg am Lech), **Kupfer-Konstantan-Thermoelement** (handgefertigt, Kupferdraht  $\varnothing=0,09\text{mm}$ , Konstantandraht  $\varnothing=0,16\text{mm}$ ), **Oszilloskop** (HEWLETT, PACKARD), **Generator und Spule** (2 wassergekühlte im Querschnitt rechteckige Kupferrohrwindungen von  $1,1 \times 0,55\text{cm}$  Stärke,  $\varnothing_{\text{innen}}=9,4\text{cm}$ , Leistung=5kW, Maximalfeldstärke=6,5kA/m, (Typ HFP 061/05, EFD Induktionserwärmung Fritz Düsseldorf GmbH.), **Pik-up-Spule** (handgefertigt,  $\varnothing_{\text{innen}}=2\text{mm}$ , 10 Windungen aus Kupferdraht  $\varnothing=0,05\text{mm}$ ), **Computer** (Scan DNM2000, Sigmaplot 3.0), **Thermostat** (Typ TB25, VEB MLW Prüfgeräte-Werk Medingen), **Dewargefäß** (KGW Isotherm), **Dewargefäß** (handgeblasen, evakuiert, unverspiegelt), **Glasröhrchen** (an einem Ende verschlossen und zur Verringerung der Wandstärke ausgeblasen), **Pasteurpipette**, **Hg-Thermometer**, **Reagenzglas**, **Bechergläser**

#### 2.1.1 Kalibrierung des faseroptischen Temperatursensors

Die Temperaturmessung mittels Faseroptik erfolgte rechnergestützt. Da für den Rechner nur digitale Spannungssignale registrierbar sind, wurde zur Erfassung der durch das Faseroptische Gerät aufgenommenen Meßdaten ein Digitalmultimeter zwischengeschaltet. Für die nun registrierten analogen Spannungssignale mußte eine Kalibrierungsgleichung zur Umrechnung in die entsprechenden Temperaturwerte ermittelt werden. Dazu wurden die Temperaturen von 17 unterschiedlichen Mischungen aus kaltem und warmem Wasser sowohl mit dem faseroptischen Temperatursensor als auch mit einem Hg-Thermometer bestimmt sowie die entsprechenden Spannungssignale am Multimeter abgelesen. Danach wurde aus diesen Werten rechnerisch eine Regressionsgleichung für die Temperatur in Abhängigkeit von der Spannung erstellt.

### 2.1.2 Kalibrierung der Thermoelemente

Die Kalibrierung der Thermoelemente wurde durch einen Vergleich der Thermoelementspannungen mit den Temperaturwerten eines Hg-Thermometers vorgenommen. Zunächst wurden drei Pasteurpipetten zu einem Bündel zusammengefaßt. Zusammen mit einem Thermometer wurden sie durch einen Styroporstopfen gesteckt, welcher ein mit Leitungswasser gefülltes Reagenzglas verschloß. Anschließend wurde je ein Thermoelement so durch die Pasteurpipetten geführt, daß die Spitzen der Thermoelemente ca. 2mm aus den Pipetten heraus ragten. Dieses so vorbereitete Reagenzglas wurde nun in das Wasserbad eines Thermostates gehängt (siehe Abb.1).

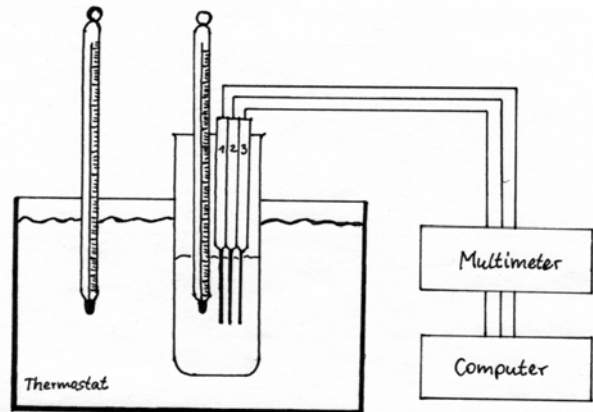
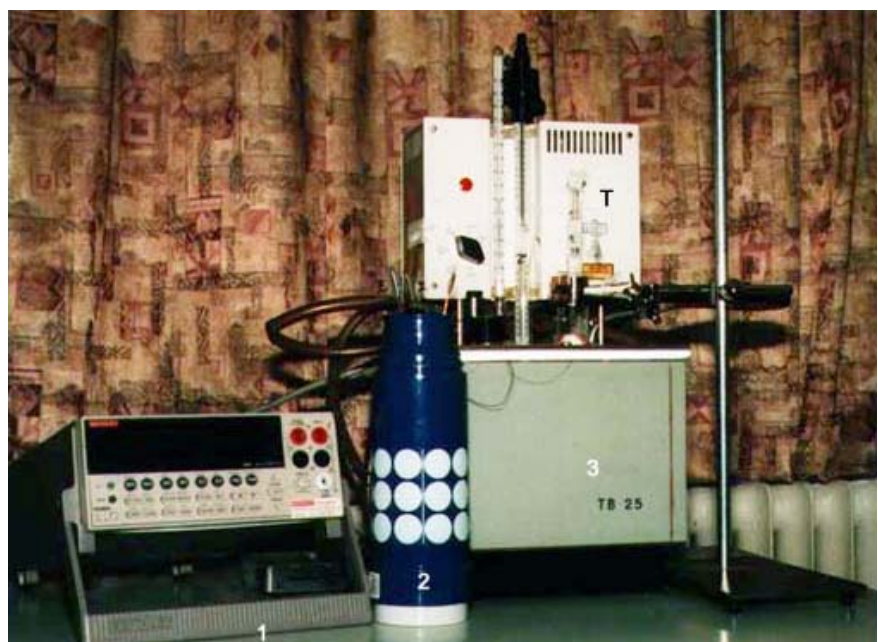


Abb.1a Versuchsaufbau zur Kalibrierung der Thermoelemente; 1,2,3=Thermoelemente

Die zweite Lötstelle der Thermoelemente befand sich in einem Thermogefäß mit Eiswasser. Nach Ablesen der Ausgangstemperatur am Thermometer sowie der Ausgangsspannungen aller drei Thermoelemente wurde die Wassertemperatur mit einer Heizleistung von 1000 Watt und unter Inbetriebnahme der Thermostatspumpe (Sicherstellung der homogenen Erwärmung) um 10°C erhöht. Nachdem sich die Temperatur im Reagenzglas an die Temperatur des Wasserbades angeglichen hatte, wurden erneut Temperatur und Spannungen abgelesen. Dieser Vorgang wurde bis zu einer Temperatur von 80°C wiederholt. Anschließend wurde aus den Meßwerten für jedes Thermoelement rechnerisch eine Kalibrierungsgleichung ermittelt.

Abb.1b Versuchsaufbau zur Kalibrierung der Thermoelemente  
1=Digitalmultimeter  
2=Thermogefäß mit Eiswasser  
3=Thermostat  
T=Thermoelemente





### 2.1.3 Vergleich der Temperaturmessung mit Faseroptik und Thermoelement

Zwei Meßverfahren wurden anhand der Kriterien:

- Beeinflussung der Temperaturmessung durch ein magnetisches Wechselfeld und
- Trägheit des Meßsystems

auf ihre Eignung zur Temperaturmessung im Magnetwechselfeld überprüft und verglichen:

- a) ein *faseroptischer Sensor* (Fo) (er wurde in den nachfolgend beschriebenen Versuchen 1 und 2 mit Hilfe eines einseitig verschlossenen Glasröhrchens im Dewargefäß positioniert)
- b) ein *Thermoelement* (The) bestehend aus einem Kupfer- und einem Konstantandraht (es wurde in allen drei nachfolgend beschriebenen Versuchen mit Hilfe einer Pasteurpipette im Dewargefäß positioniert)

#### 1) *Bestimmung des Einflusses des magnetischen Wechselfeldes auf die Temperaturmessung in Luft*

Das für diesen Versuch notwendige magnetische Wechselfeld von 6,5kA/m Feldstärke wurde in einer Kupferspule erzeugt, die durch einen Wechselstromgenerator mit einer Feldfrequenz von 410 kHz betrieben wurde. Ein Oszilloskop war zur Überwachung des Wechselfeldes angeschlossen.

Der für die Temperaturmessung benutzte Sensor (Fo, The) wurde zur Minimierung störender Konvektionseinflüsse vorsichtig in ein Dewargefäß gehängt. Dabei handelte es sich um ein unverspiegeltes Dewargefäß, um elektrische Wirbelströme zu vermeiden. Danach wurde die Versuchsanordnung in die Mitte der Spule platziert (Homogenitätsbereich siehe Abb.17). Die Spitze des Temperatursensors befand sich im Zentrum der Kupferspule (Vergleiche mit Abb.2). Die Fixierung des Dewargefäßes am Stativ und die Markierung des Standpunktes ermöglichte es, den Sensor samt Dewargefäß durch Bewegen des Stativs aus der Spule zu entfernen (Mindestabstand von der Spule 0,5m). Beim Wiedereinführen in das Magnetfeld mußte nur das Stativ wieder an die gleiche Stelle gesetzt werden, um den Sensor reproduzierbar zu positionieren.

Der Generator und die Spule wurden durch Wasserkühlung bereits ca. 10 min vorgekühlt. Die Messung wurde bei ausgeschaltetem Magnetfeld gestartet, während sich der Sensor noch außerhalb (außen) der Spule befand. Die Temperaturmessung

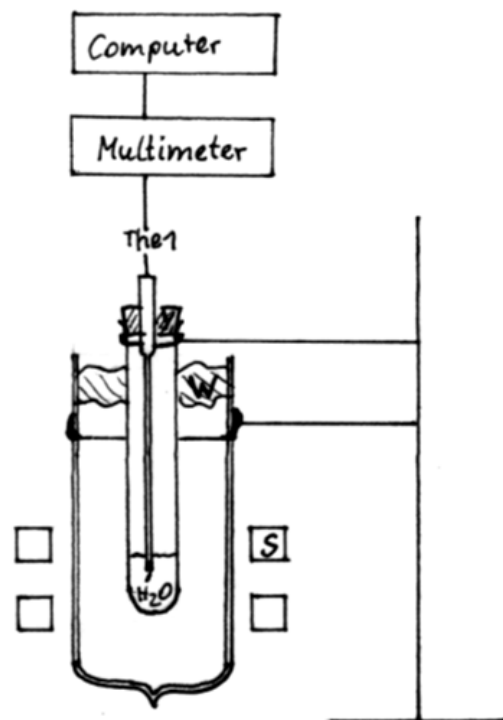
erfolgte alle 3s. Aus meßtechnischen Gründen wurde das Magnetfeld erst nach  $\frac{1}{2}$  min angeschaltet und nach weiteren 30s der Temperatursensor in die Spule (innen) plaziert. Nach 1 min wurde der Temperatursensor für weitere 60s aus der Spule genommen, um nach einem Zeitintervall von 1 min erneut dort plaziert zu werden. Der zeitliche Ablauf des Experiments ist nachfolgender Tabelle 1 zu entnehmen:

**Tab.1 Prüfung der Temperaturmessung im Magnetischen Wechselfeld - zeitlicher Ablauf des Experiments**  
außen = Sensor außerhalb der Spule, innen = Sensor innerhalb der Spule

| Zeit in s            | 0 - 30 | 31 - 60 | 61 - 120 | 121 - 180 | 181 - 240 | 241 - 300 | 301 - 330 |
|----------------------|--------|---------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Magnetfeld           | aus    | an      | an       | an        | an        | an        | aus       |
| Position des Sensors | außen  | außen   | innen    | außen     | innen     | außen     | außen     |

## 2) Bestimmung des Einflusses des magnetischen Wechselfeldes auf die Temperaturmessung in Wasser

Ergänzend zu Versuch 1) wurde der Einfluß eines magnetischen Wechselfeldes auf die Temperaturmessung in Wasser untersucht. Dafür wurden Versuchsaufbau und -ablauf wie oben beschrieben beibehalten mit dem Unterschied, daß im Dewargefaß ein Reagenzglas mit 10ml Wasser angebracht war, in welches der Sensor eintauchte. (Abb.2)



**Abb.2 Versuchsaufbau zur Bestimmung des Einflusses des magnetischen Wechselfeldes auf die Temperaturmessung in Wasser**  
S=Spule      The1=Thermoelement  
W=Watte

### 3) Bestimmung der Trägheit der Temperaturmessung

Zur Bestimmung der Trägheit der Temperaturmessung mit Faseroptik und Thermoelement wurden zwei Bechergläser verwendet, die außen thermisch mit Styropor isoliert waren. Eines der Bechergläser enthielt Leitungswasser von ca. 25°C (1.Gefäß), das andere Wasser von ca. 50°C (2.Gefäß). Im Dewargefäß (3.Gefäß) befand sich heißes Wasser mit einer Temperatur von ca. 75°C (genaue Temperaturangaben siehe Ergebnisse). Alle drei Gefäße wurden mit einem Thermometer versehen. Anschließend wurde im Abstand von jeweils 30s der Temperatursensor nach in Tab.2 aufgeführtem Schema per Hand in ein anderes Gefäß gehängt. Die Temperaturmessung erfolgte jede Sekunde über eine Zeit von 210s. Die Zeit bis zur Anzeige der tatsächlichen Temperatur durch den Temperatursensor konnte anschließend anhand der Meßwerte verfolgt werden.

**Tab.2 Bestimmung der Trägheit der Temperaturmessung durch Eintauchen des Temperatursensors in Gefäße (1.-3.) mit Wasser unterschiedlicher definierter Temperatur – zeitlicher Ablauf des Versuches**  
r.t.=Raumtemperatur,

| Sekunden                 | 0 – 30       | 31 – 60               | 61 - 90               | 91 – 120              | 121 –150              | 151 -180              | 181 -210     |
|--------------------------|--------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|--------------|
| Position des Sensors in: | Luft<br>r.t. | 1. Gefäß<br>(ca.25°C) | 2. Gefäß<br>(ca.50°C) | 3. Gefäß<br>(ca.75°C) | 1. Gefäß<br>(ca.25°C) | 3. Gefäß<br>(ca.75°C) | Luft<br>r.t. |

## 2.2 Suche nach einer geeigneten Suspensionsmatrix für Eisenoxidteilchen zur Bestimmung der spezifischen Absorptionsrate (SAR)

Chemikalien: **Gelatine** (Ruf, Quakenbrück), **Agar** (Sigma, Taufkirchen), **Ethanol** (70%<sup>8</sup>), **KCL** (Germed, DDR), **Aqua dest.**, **Eiswasser**

Geräte: **Feinwaage** (isocal AC 211P OOMS Sartorius, Göttingen), **Magnetrührer** (beheizbar, Ikamag RCT, IKA-Labortechnik), **Hg-Thermometer**, **Viskosimeter** (Rheostress RS150, Haake; Karlsruhe), **Meßzylinder**, **Achatkugel** ( $\varnothing=10\text{mm}$ )

<sup>8</sup> Verdünnung 96%igen Ethanols der Bundesmonopolstelle Thüringen Euroalkohol Nordhausen

### 2.2.1 Bestimmung des Gelier- und Schmelzpunktes ausgewählter Lösungen

Die zu untersuchende Substanz wurde in Aqua dest. mittels heizbarem Magnetrührer bei definierter Temperatur aufgelöst (Rezeptur s.u.). Die Gesamtmasse der Lösung betrug in allen Versuchen jeweils 50g. Hatte die Lösung einen stabilen – im Idealfall einen klaren homogenen flüssigen - Zustand erreicht, wurde sie unter definierten Bedingungen abgekühlt (s.u.). Dabei wurde vorsichtig mit einem Thermometer gerührt und die Temperatur bei beginnender Gelierung (Festwerden der Gelösung an der Thermometerspitze) abgelesen. Dieser Temperaturwert wurde als Gelierpunkt (nachfolgend kurz als Gelpunkt bezeichnet ( $T_G$ )) definiert.

Zur Bestimmung des Schmelzpunktes wurde das feste Gel mit einem mittig platzierten Thermometer und durch eine Aluminiumfolie abgedeckt in einem Wasserbad definierter Temperatur (s.u.) erneut erhitzt. Auf die Geloberfläche wurde eine Achatkugel gelegt (Abb.3). Anschließend wurde die Temperatur bestimmt, bei welcher die Kugel zu Boden sank. Dieser Temperaturwert wurde als Schmelzpunkt ( $T_S$ ) definiert. Mit dieser Methode wurde der Gel- und Schmelzpunkt folgender Lösungen bestimmt:

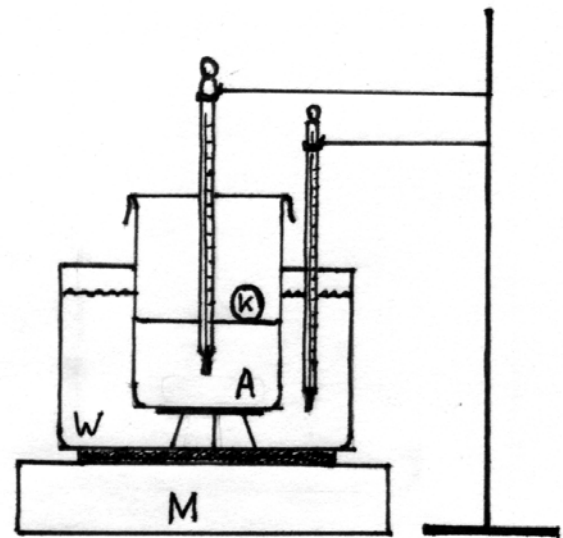


Abb.3 Versuchsaufbau zur Bestimmung des Schmelzpunktes ausgewählter Lösungen durch Sinkenlassen einer Achatkugel  
A=ausgewählte Suspensionslösung (Gelatine, Agar; mit Aluminiumfolie abgedeckt)  
K=Achatkugel      M=heizbarer Magnetrührer  
W=Wasserbad

#### a) Gelatine

Es wurden 10-, 15-, 20-, 25-, 30-, 35-, 40-, 45- und 50%ige (w/v) Gelatine-lösungen untersucht. Dabei wurden die Lösungen in 40-45°C warmen Wasserbad hergestellt. Die Bestimmung des Gelpunktes wurde durch Abkühlen in einem Eiswasserbad beschleunigt. Die anschließende Wiedererwärmung zur Ermittlung des Schmelzpunktes erfolgte in einem Wasserbad von 40-50°C.

Alle Gel- und Schmelzpunktbestimmungen wurden einmal wiederholt.

b) *Agar*

Es wurden Agarlösungen in 2-, 3-, 4-, 5- und 10%iger (w/v) Konzentration untersucht. Der Lösungsvorgang erfolgte ebenso wie die Bestimmung des Schmelzpunktes in 80-90°C heißem Wasserbad. Der Gelpunkt wurde außerhalb eines Wasserbades durch Abkühlen auf Zimmertemperatur bestimmt.

c) *Modifizierte Gelatine- und Agarlösungen*

Gelatine- wie Agarlösungen wurden unter Anwendung der in a) bzw. b) beschriebenen Methode durch verschiedene Zusätze [BRAUDO et al. 1991] modifiziert (Rezeptur 1-5) bzw. die Methode in Anlehnung an WATASE et al. [1987] variiert (Rezeptur 6), um deren Einfluß auf Gel- und Schmelztemperatur zu untersuchen:

- 1) 10,2%ige Gelatinelösung, nach dem Lösungsvorgang Zugabe von 1ml Ethanol (70% v/v)
- 2) 1g Agar gelöst in 5,7%iger (v/v) Ethanollösung
- 3) 1g KCL gelöst in 10,2%iger Gelatinelösung (w/v)
- 4) 1g Agar, 1g KCL gelöst in 48ml H<sub>2</sub>O<sub>dest</sub>
- 5) 2g Agar, 2g Gelatine gelöst in 46ml H<sub>2</sub>O<sub>dest</sub>
- 6) 2%ige (w/v) Agarlösung wurde bis auf 75°C erhitzt. Während des Abkühlvorgangs wurde die Achatkugel in halber Höhe der Agarlösung mit einem kleinen Spatel festgehalten, um sie innerhalb des festen Gels zu positionieren. Der Temperaturpunkt, bei welchem die Kugel nicht mehr zu Boden sank, wurde als Gelpunkt T<sub>G</sub> festgehalten. Ab einer Temperatur von 35°C wurde das Gel mittels Eiswasser auf 5°C abgekühlt. Die Kühlungsdauer bei 5°C betrug mindestens 5min. Danach wurde das Gel erneut erhitzt und der Fall der Achatkugel als Schmelzpunkt T<sub>S</sub> definiert. Dieser Prozeß wurde an der Lösung viermal wiederholt und jeweils Gel- und Schmelzpunkt bestimmt.

### **2.2.2 Viskositätsmessung an einer ausgewählten Suspensionsmatrix**

Die Viskositätsmessung wurde an einer 2%igen (w/v) Agarlösung mit einem Scheibenviskosimeter durchgeführt. Bei diesem Gerät drehen oder schwingen zwei Scheiben coaxial gegeneinander, zwischen denen sich die zu untersuchende Substanz befindet. Das Gerät registriert die für diese Bewegung erforderliche und durch

die Viskosität der Probe vergrößerte Schubspannung<sup>9</sup> bei gleichbleibendem Auslenkungsverhältnis<sup>10,11</sup>. Für diese Messung wurden ca. 7ml heiße Agarlösung zwischen die Meßscheiben des Gerätes gegeben. Die Messung wurde als Schwingungsmessung mit einem konstanten Auslenkungsverhältnis von 0,02 und einer Winkelgeschwindigkeit von 6,283rad/s durchgeführt. Dabei wurde aus der für das vorgegebene Auslenkungsverhältnis gemessenen Schubspannung die Viskosität durch das Gerät berechnet. Während eines Meßintervalls von 90s wurde die Temperatur der Lösung jeweils um ein Kelvin geändert und die Schubspannung gemessen. Dabei entstand jeder Meßpunkt durch Mittelwertbildung dreier Schubspannungsmessungen. Ausgehend von einer Anfangstemperatur von 85°C wurde die Lösung den direkt nacheinander folgenden Temperaturprogrammschritten

- a) Abkühlung auf 25°C
- b) Erwärmung auf 85°C
- c) Abkühlung auf 25°C unterzogen.

### 2.2.3 Zubereitung einer 2%igen Agarlösung<sup>12</sup>

Ein 2%iges Gemisch aus Agar und Wasser wurde 15min zum Quellen stehen gelassen und anschließend unter Rühren erhitzt. Dazu kam der in Abb.3 dargestellte Versuchsaufbau (ohne Achatkugel) bei maximaler Heizleistung des Magnetrührers zur Anwendung. Nach Erreichen einer Temperatur von 96°C wurde die Agarlösung für 15 min bei dieser Temperatur „gekocht“, bevor sie als Suspensionsmatrix für nachfolgende Versuche zur Verfügung stand.

---

<sup>9</sup> Quotient aus der Kraft  $K$ , die parallel zu einer Fläche  $A$  auf diese Fläche wirkt, und dieser Fläche  $\tau = K_{\text{parallel}}/A$

<sup>10</sup> Auslenkungsverhältnis = Höhe des Gelzylinders/Auslenkungsweg am Gelzylinderrand

<sup>11</sup> Es wäre auch möglich, die Schubspannung konstant zu halten und die Änderung des Auslenkungsverhältnis zu messen.

<sup>12</sup> In Ahnlehnung an MATSUHASHI [1998]

## 2.3 Bestimmung der spezifischen Wärmekapazität von Agar

Chemikalien: Aqua dest., Leitungswasser; Eiswasser, Agar (Sigma, Taufkirchen),

Geräte: **Thermostat** (Typ TB25, VEB MLW Prüfgeräte-Werk Medingen), **Digitalmultimeter** (HTML-2000 Keithley, Ohio, USA), **Computer** (DMM 2000 Scan, SigmaPlot 3.0), **Kupfer-Konstantan-Thermoelemente** (Cu  $\varnothing=0,09\text{mm}$ , Konst  $\varnothing=0,16\text{mm}$ ), **Dewargefäß** (KGW Isotherm), **Reagenzgläser**, **Pasteurpipetten**, **Meßzylinder**, **Rührer** (handgebaut)

### 2.3.1 Bestimmung des Wasserwertes

Die Bestimmung des Wasserwertes erfolgte unter Anwendung der Mischungsmethode in Anlehnung an GRIMSEHL [1954] und MOSER [1943]. Dazu wurde ein Dewargefäß mit 180ml kaltem Leitungswasser gefüllt. Ein ebenfalls mit kaltem Leitungswasser gefülltes Reagenzglas (Reag.A) wurde in einen Styroporring gehängt, welcher das Dewargefäß abschloß. Der Wasserspiegel im Dewargefäß reichte nun bis knapp unter den Styroporring, so daß sich die gesamte den Wasserwert des Gefäßes beeinflussende Wandfläche an die Wassertemperatur angleichen konnte. Seitlich im Styroporring wurde ein Thermoelement (The2) über eine Pasteurpipette in das Dewargefäß geführt (Abb.4). Auf der gegenüberliegenden Seite des Ringes durchdrang ein Glasstab das Styropor, an dessen Ende ein  $\frac{3}{4}$ -Ring aus Hart-PVC befestigt war. Durch mehrmaliges Heben und Senken diente dieser Stab als Rührer. In ein zweites Reagenzglas (Reag.B) wurden 90ml heißes Wasser gefüllt. Das Glas wurde mit einem Styroporstopfen verschlossen, durch welchen ebenfalls eine Pasteurpipette führte, um ein anderes Thermoelement (The1) in der Mitte des heißen Wassers zu positionieren (siehe Abb.4). Anschließend

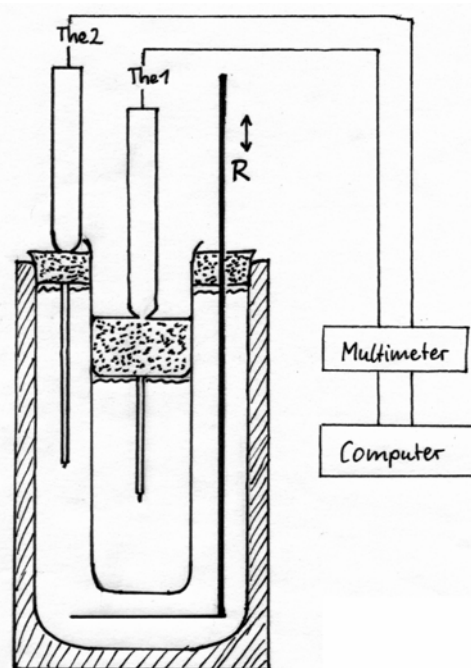


Abb.4a Versuchsaufbau zur Bestimmung des Wasserwertes der Versuchsanordnung

The1=Thermoelement 1 R=Rührer

The2=Thermoelement 2

a=Wasser (60-80°C)

b=Wasser (22-30°C)

wurde das Meßprogramm mit einer Gesamtmeßzeit von 800s gestartet. Die Temperaturmessung erfolgte alle 20s. Nach 200s (10 Meßzyklen) wurde das Reagenzglas A herausgenommen und durch das Reagenzglas B mit dem heißen Wasser ersetzt, wodurch alle Vorgänge des erfolgenden Temperatúrausgleichs genau registriert werden konnten. Aus den Meßwerten konnten die Anfangs- wie die Mischtemperaturen bestimmt werden, wobei jeweils der 10. Meßwerte beider Thermoelemente als die in die Berechnung des Wasserwertes eingehende Anfangstemperatur  $T_i$  bzw.  $T_a$  definiert wurde. Der sich ergebende Wasserwert errechnete sich wie folgt:

$$\Delta Q = c \cdot m \cdot \Delta T$$

(1)

$\Delta Q$ =ausgetauschte Wärmemenge  
 $c$ =spezifische Wärmekapazität  
 $m$ =Masse  
 $\Delta T$ =Temperaturänderung



Abb.4b Versuchsaufbau zur Bestimmung des Wasserwertes der Versuchsanordnung  
 1=Digitalmultimeter      3= Thermogefäß mit Eiswasser  
 2=Dewargefäß mit T1=Thermoelement 1, T2=Thermoelement 2, R=Rührer



Im Folgenden werden alle Größen innerhalb der Reagenzglasoberfläche mit dem Index „i“ und außerhalb mit „a“ bezeichnet. Für den Wasserwert K werden dementsprechend zwei Anteile  $K_i$  und  $K_a$  angenommen ( $K_i$  = Wärmeabgabe durch die Wand des heißen Reagenzglases (B),  $K_a$  = Wärmeaufnahme durch die Wand des Dewargefäßes, Rührer usw.)

Unter Annahme einer adiabatischen Versuchsdurchführung (ohne Wärmeverluste) sowie bekannter Wassermassen  $m_i$  und  $m_a$  gilt nach Gleichung (1):

$$(c_i m_i + K_i)(T_i - T_m) + (c_a m_a + K_a)(T_a - T_m) = 0 \quad (2)$$

$T_m$ =Mischtemperatur  
 $c_i, c_a$ =spezifische Wärme des jeweiligen Stoffes  
 $K_i$ =Wasserwert „innen“  
 $K_a$ =Wasserwert „außen“

Die beiden Unbekannten  $K_a$  und  $K_i$  können durch (mindestens) zwei Experimente ermittelt werden. Eine grobe Abschätzung zeigt, daß  $K_i$  sehr viel kleiner ist als  $K_a$ . Daher kann  $K_i$  rechnerisch abgeschätzt und  $K_a$  experimentell ermittelt werden. Dazu wird in Gleichung (2)  $c_i = c_a$  = spezifische Wärme von Wasser eingesetzt. Für  $K_a$  ergibt sich:

$$K_a = (c_i m_i + K_i) \frac{(T_i - T_m)}{(T_m - T_a)} - c_a m_a \quad (3)$$

Der mittlere Fehler  $\Delta K_a$  errechnet sich für die Variablen  $m_i, m_a, (T_i - T_m), (T_m - T_a)$  nach dem Fehlerfortpflanzungsgesetz [HENNING 1943].

### 2.3.2 Bestimmung der spezifischen Wärmekapazität von Agar

Bei der Bestimmung der Wärmekapazität von Agar mußte das Gel immer nach der gleichen Rezeptur (siehe 2.2.3.) gefertigt werden, da es andernfalls zu starken Schwankungen der Meßwerte gekommen wäre. Es kam das gleiche wie unter (2.3.1.) beschriebene Verfahren zur Anwendung. Dabei enthielt Reagenzglas B 90ml heißen, frisch gelösten Agar bzw. festen, im Thermostat auf ca. 70°C erhitzten Agar, um die Bestimmung der Wärmekapazität sowohl im Solzustand als auch im Gelzustand zu ermitteln. Wegen der längeren Temperatúrausgleichszeit wurden 90 Mes-

sungen in einem Intervall von 20s durchgeführt. Anschließend wurde die Wärmekapazität unter Verwendung der zuvor bestimmten Wasserwerte  $K_i$  und  $K_a$  (Gleichung 3) wie folgt errechnet:

$$c_i = \frac{1}{m_i} \left[ (c_a m_a + K_a) \frac{(T_m - T_a)}{(T_i - T_m)} - K_i \right] \quad (4)$$

$c_i$ =spezif. Wärme von Agar  
 $m_i$ =Masse von Agar  
 $c_a$ =spezif. Wärme von Wasser  
 $m_a$ =Masse des Wassers im Dewargefäß

Der mittlere Fehler  $\Delta c_i$  errechnet sich für die Variablen  $m_i$ ,  $m_a$ ,  $(T_i - T_m)$ ,  $(T_m - T_a)$  und  $K_a$  nach dem Fehlerfortpflanzungsgesetz [HENNING 1943].

## 2.4 Bestimmung der spezifischen Absorptionsrate (SAR) ausgewählter Eisenoxidproben

Chemikalien: **Aqua dest.**, **Agar** (Sigma, Taufkirchen), **Proben A1-A5, B1-B4** (Charakterisierung der Proben siehe Anhang)

Geräte: **Digitalmultimeter** (HTML-2000 Keithley, Ohio, USA), **Oszilloskop** (HEWLETT, PACKARD), **Generator und Spule** (Typ HFP 061/05, EFD Induktionserwärmung Fritz Düsseldorf GmbH.), **Computer** (Scan DNM2000, Sigmaplot 3.0), **Pik-up-Spule** (handgefertigt,  $\varnothing_{\text{innen}}=2\text{mm}$ , 10 Windungen aus Kupferdraht  $\varnothing=0,05\text{mm}$ ), **Kupfer-Konstantan-Thermoelemente** (handgefertigt, Cu  $\varnothing=0,09\text{mm}$ , Konst  $\varnothing=0,16\text{mm}$ ), **Thermostat** (Typ TB25, VEB MLW Prüfgeräte-Werk Medingen), **Feinwaage** (isocal AC 211P OOMS Sartorius, Göttingen), **Pipette** (Typ Reference, Eppendorf), **Dewargefäß** (handgeblasen, evakuiert, unver spiegelt), **Filterhalter** (Swin-Lok; Nuclepore), **Pasteurpipetten**, **Rührer** (handgefertigt), **Reagenzgläser**, Stativ und Klammern

### 2.4.1 Aufnahme des Magnetfeldprofils innerhalb der Spule

Das Feldstärkeprofil des Magnetfeldes wurde durch Messen der in einer Pik-up-Spule erzeugten und der Stärke des Magnetfeldes proportionalen Induktionsspannung bestimmt. Dazu wurde die an einem Stativ befestigte Pik-up-Spule in Höhe des Zwischenraumes der beiden Spulenringe an den Mittelpunkt der Spule platziert. Diese Startposition der Pik-up-Spule wurde als Null-Punkt definiert. Die Position des

Stativfußes wurde auf der Tischplatte so gekennzeichnet, daß das Stativ nach Entfernen direkt wieder in die Ausgangsposition gebracht werden konnte.

Während der Messung wurde ein magnetisches Wechselfeld mit einer Feldstärke von 3,9 kA/m und einer Frequenz von 410 kHz erzeugt. Nach dem Einschalten des Magnetfeldes wurde die Pik-up-Spule in die Mitte der Spule wie oben beschrieben positioniert. Die in der Pik-up-Spule induzierte Spannung wurde am Oszilloskop abgelesen. Anschließend wurde das Stativ um jeweils 0,5cm in Richtung Spulenrand geschoben und die Induktionsspannung abgelesen. Ab einer Distanz von 3,5cm vom Spulenmittelpunkt erfolgten die Messungen bis zum inneren Rand der Spule im Abstand von 0,1cm.

#### 2.4.2 Bestimmung des Masseanteils an $\text{Fe}_3\text{O}_4$ in Ferrofluiden

Um die Spezifische Absorptionsrate bestimmen zu können, mußte die Masse an Magnetit ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) bekannt sein, die in einer definierten Ferrofluidmenge enthalten ist (siehe Formel zur Berechnung der SAR unter 2.4.3.). Vorausgesetzt, daß die Gesamtmasse des  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  viel größer ist als die Gesamtmasse der die Magnetitpartikel umgebenden Hüllen (z.B. Stärke), kann die Magnetitmasse ( $m_{\text{Ma}}$ ) auf folgendem Weg ermittelt werden:

Das Volumen ( $V_{\text{FF}}$ ) und die Masse ( $m_{\text{FF}}$ ) einer Ferrofluidprobe werden gemessen. Da sich eine Ferrofluidprobe aus Magnetit und Wasser zusammensetzt, ergibt sich die Beziehung:

$$m_{\text{FF}} = m_{\text{W}} + m_{\text{Ma}} \quad (5)$$

wobei  $m_{\text{W}}$  die Wassermasse bedeutet.

Ferner gilt:

$$V_{\text{FF}} = V_{\text{W}} + V_{\text{Ma}} \quad (6)$$

wobei  $V_{\text{W}}$  das Volumen des Wassers,  $V_{\text{Ma}}$  das Volumen des Magnetits bedeutet.

Unter Verwendung der aus der Literatur bekannten Werte der Dichte von Wasser ( $\rho_{\text{W}}$ ) sowie Magnetit ( $\rho_{\text{Ma}}$ ) ergibt sich nach einer einfachen Umformung aus (5) und (6) und bei Benutzung der Definition der Dichte  $\rho = m/V$ :

$$m_{\text{Ma}} = \rho_{\text{Ma}} \frac{m_{\text{FF}} - \rho_{\text{W}} \cdot V_{\text{FF}}}{\rho_{\text{Ma}} - \rho_{\text{W}}} \quad (7)$$

Damit kann die Magnetitmasse aus den gemessenen Größen ( $m_{FF}$ ,  $V_{FF}$ ) und den Literaturwerten ( $\rho_{Ma}=5,24\text{g/cm}^3$ ,  $\rho_W=1,0\text{g/cm}^3$ ) [LANDOLT & BÖRNSTEIN 1970] berechnet werden. Die Bestimmung von  $m_{FF}$  erfolgte durch jeweils 10 Wägungen von 1ml des entsprechenden Ferrofluids, deren Durchschnittswert in die Berechnung von  $m_{Ma}$  einfloß.

Der mittlere Fehler von  $m_{Ma}$  ( $\Delta m_{Ma}$ ) ergibt sich nach dem Fehlerfortpflanzungsgesetz [HENNING 1943] zu:

$$\Delta m_{Ma} = \pm \sqrt{(\Delta m_{FF} \frac{\delta m_{Ma}}{\delta m_{FF}})^2 + (\Delta V_{FF} \frac{\delta m_{Ma}}{\delta V_{FF}})^2}$$

wobei  $\Delta m_{FF}$  dem Fehler aus der Massenbestimmung der Ferrofluide und  $\Delta V_{FF}$  dem Fehler der Volumenabmessung entspricht.

### 2.4.3 Bestimmung der SAR ausgewählter Eisenoxidproben

Am Stativ wurde ein Dewargefäß (unverspiegelt, um Wirbelstrombildungen in der Silberschicht zu vermeiden) befestigt. In dieses Gefäß wurde ein Reagenzglas ( $\varnothing=28\text{mm}$ ) gehängt, in welchem sich die zu untersuchende Substanz befand. Das Reagenzglas war mit einem Styroporstopfen verschlossen. Ein Thermoelement – geführt durch eine Pasteurpipette – durchdrang diesen Stopfen, so daß die Lötstelle des Thermoelements vollständig in die Versuchssubstanz eintauchte (Vergleiche Abb.2).

Die Temperaturdaten einer Probe wurden im Zeitabstand von 2s akquiriert. Die Temperaturmessung begann, während sich die Probe noch außerhalb der Spule befand (Mindestabstand von der Spule 0,5m). Nach 30s wurde das Magnetfeld (Maximalfeldstärke  $H=6,5\text{kA/m}$ , Frequenz  $f=410\text{kHz}$ ) angeschaltet. Nach weiteren 20-30s wurde die Probe in der Mitte der Spule positioniert. Eine Probe blieb – abhängig von der zu untersuchenden Substanz – für 30-240s innerhalb des Magnetfeldes der Spule. Nach dieser Zeit wurde die Probe wieder aus der Spule herausgenommen und das Magnetfeld 20-30s später ausgeschaltet. Die Temperaturmessung wurde anschließend noch weitere 30-60s fortgesetzt.

Von jeder zu untersuchenden Substanz wurden jeweils drei Proben gemessen in:

*a) Aqua dest.*

Gemische aus 0,3-1g der jeweiligen Probe A1-5 (Magnetitpulver; Partikeldurchmesser  $> 50 - 100\text{nm}$ ) und 4-10ml Aqua dest. wurden während des Messungszeitraumes in der Spule mit einer verkleinerten Form des unter 2.3.1. vorgestellten Rührers in Bewegung gehalten, um eine Messung in homogener Suspension zu erreichen. Die SAR der Proben B1-4 (Ferrofluide, Magnetitkern  $< 50\text{nm}$ ) wurde ohne Zusatz von Aqua dest. bestimmt.

*b) flüssigem Agar*

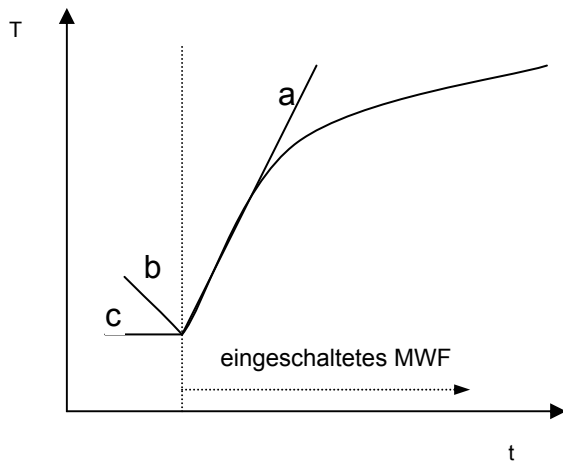
Agarlösung wurde nach der in 2.2.3. angegebenen Rezeptur vorbereitet und anschließend in das  $50^{\circ}\text{C}$  warme Wasserbad des Thermostats gebracht. Um den flüssigen Aggregatzustand der Suspensionsmatrix zu wahren, wurde jede zu untersuchende Probe erst kurz vor ihrer SAR-Messung mit einer Menge von 1-10ml Agarlösung vermischt und sofort der Messung zugeführt. In einem Meßdurchgang kamen 0,3-1g der Proben A1-5 bzw. 1ml der Proben B1-4 zur Anwendung. Auch bei diesen Versuchen wurde das Gemisch während der Meßzeit in der Spule gerührt.

*c) festem Agar*

Die in flüssigem Agar gemessenen Proben wurden bis kurz vor Erreichen des Gelpunktes gerührt und dann über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Die SAR-Bestimmung wurde am darauffolgenden Tag durchgeführt.

Am Beispiel der grobkörnigen Proben A1 und A4 wurde der Einfluß von verklumpten Eisenoxidpartikeln (A1) bzw. der mittleren Teilchengröße (A4) auf die SAR-Werte untersucht. Ein Teil der Probe A1 wurde aufgeschwemmt, durch das Gitter eines Filterhalters gedrückt und unter der Bezeichnung A2 den Untersuchungen zugeführt. Probe A4 stand bereits als gemahlen (300h als aufgeschwemmte Substanz in einer Achatkugelmühle gemahlen) unter dem Namen A5 zur Verfügung (Probeneigenschaften siehe Anhang).

Anhand der erhaltenen Temperatur-Zeit-Kurven wurde die SAR wie folgt bestimmt: Die Temperatur der Versuchssubstanz ist am Beginn der Messung und ausgeschaltetem Magnetfeld konstant (Gerade c). Wenn keine Wärmeabgabe an die Umgebung erfolgt, steigt die Temperatur nach Einschalten des Magnetfeldes gemäß der Regressionsgeraden a an. Der Anstieg dieser Geraden ist proportional der gesuchten Leistung und geht unter Berücksichtigung der Gesamtmasse (m) des Probengemisches sowie ihrer spezifischen Wärmekapazität (c) wie folgt in die Berechnung der SAR ein:



**Abb.5 Schematische Temperatur(T)-Zeit(t)-Kurve zur Berechnung der SAR**

a=Regressionsgerade zur Ermittlung von  $\Delta T/\Delta t$   
b=Regressionsgerade; zu berücksichtigen, wenn sich die Versuchssproben vor Einschalten des MWF nicht im thermischen Gleichgewicht befinden  
c=Versuchssproben befinden sich vor Einschalten des MWF im thermischen Gleichgewicht

$$\frac{\Delta Q}{\Delta t} = c \cdot m \cdot \frac{\Delta T}{\Delta t} \quad (8)$$

Dabei ist  $\Delta Q$  die Änderung der Wärmemenge und entspricht im Verhältnis zur Zeit  $\Delta t$  der Leistung. Bezogen auf die Magnetitmasse  $m_{Ma}$  der Versuchssubstanz ergibt sich:

$$SAR = \frac{\Delta Q/\Delta t}{m_{Ma}} \quad (9)$$

Bei den Messungen im flüssigen Agar befanden sich die Proben nicht im thermischen Gleichgewicht, da die Agarlösung erst kurz vor Meßbeginn dem 50°C warmen Wasserbad des Thermostats entnommen und mit dem zu untersuchenden Magnetit vermischt wurde. Dieser Zustand ist in Abbildung 5 durch den Temperaturabfall (Regressionsgerade b) zu Beginn der Messung verdeutlicht. In einem solchen Fall wurde der Anstiegswert (b) des Temperaturabfalls durch Subtraktion von Temperaturanstieg (a) bei der Berechnung der SAR berücksichtigt.

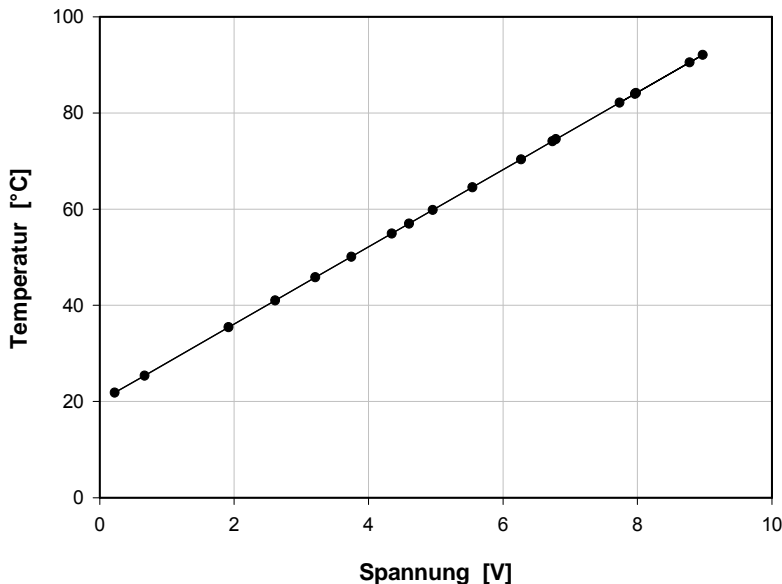
### 3 Ergebnisse

Auf den folgenden Seiten sind die Ergebnisse der beschriebenen Versuche zusammengestellt. Zuerst kommen die Ergebnisse des Vergleichs der Temperaturmeßverfahren im magnetischen Wechselfeld zur Darstellung. Sie bilden die Grundlage für die Messungen in dieser Studie.

#### 3.1 Ergebnisse der Überprüfung der Temperaturmessung im magnetischen Wechselfeld

##### 3.1.1 Kalibrierung der Faseroptik

Nachfolgend sind die Meßergebnisse der Kalibrierung des faseroptischen Temperatursensors aufgeführt. Um die Temperaturwerte der Faseroptik für den Rechner erfaßbar zu machen, wurde ein Digitalmultimeter zwischengeschaltet. Für die analogen Spannungssignale mußte eine Gleichung zur Rückrechnung in Temperaturwerte gefunden werden.



**Abb.6** Kalibrierungskurve für die Temperaturmessung mit der Faseroptik.

Die Meßwerte der Faseroptik wurden durch ein Digitalmultimeter für den Rechner als Spannungssignale erfaßbar. Sie wurden zur Thermometertemperatur als Referenz ins Verhältnis gesetzt, um auf die Temperatur zurückrechnen zu können. Spannung und Temperatur sind direkt zueinander proportional.

Die Grafik in Abb.6 zeigt eine lineare Abhängigkeit zwischen der mit dem Thermometer ermittelten Temperatur  $T(^{\circ}\text{C})$  und der am Digitalmultimeter abgegriffenen Spannung  $U(\text{V})$ . Die auf der Grundlage dieser Geraden ermittelte Regressionsgleichung lautet:

$$T(U) = 8,062 U + 21,182$$

$$r^2 = 0,9999$$
$$\text{Sta} = 0,117$$

**(10)**

$r^2$  = Bestimmtheitsmaß  
Sta = Standardabweichung

Die mit der Regressionsgleichung errechneten Temperaturwerte werden in nachfolgender Tab.3 mit den gemessenen Werten verglichen.

**Tab.3 Vergleich der in Wasser gemessenen Temperaturen von Faseroptik und Hg-Thermometer mit den aus der Regressionsgleichung (s.Abb.6) errechneten Werten ( $T_{\text{errechnet}}$ ).**  
 **$T_{\text{Faseroptik}}$  weicht um ca.  $1,4^{\circ}\text{C}$  von den Werten  $T_{\text{Thermometer}}$  und  $T_{\text{errechnet}}$  ab**

| $T_{\text{Faseroptik}} (^{\circ}\text{C})$ | $T_{\text{Thermometer}} (^{\circ}\text{C})$ | $T_{\text{errechnet}} (^{\circ}\text{C})$ |
|--|---|---|
| 21,83                                      | 23,1  | 22,97                                     |
| 25,35                                      | 26,5  | 26,56                                     |
| 35,43                                      | 36,5  | 36,63                                     |
| 40,99                                      | 42,1  | 42,22                                     |
| 45,80                                      | 47,1  | 47,04                                     |
| 50,08                                      | 51,4  | 51,35                                     |
| 54,92                                      | 56,3  | 56,21                                     |
| 56,98                                      | 58,4  | 58,28                                     |
| 59,80                                      | —   | 61,12                                     |
| 64,55                                      | —   | 65,87                                     |
| 70,35                                      | 71,6  | 71,70                                     |
| 74,11                                      | 75,5  | 75,48                                     |
| 92,08                                      | 93,4  | 93,51                                     |
| 90,50                                      | 92,1  | 91,92                                     |
| 84,11                                      | 85,6  | 85,50                                     |
| 83,98                                      | 85,2  | 85,36                                     |
| 82,14                                      | 83,5  | 83,52                                     |

Aus Tab.3 ist ersichtlich, daß die mit der ermittelten Regressionsgleichung errechneten Temperaturwerte mit denen des Thermometers übereinstimmen. Zwischen den mit dem Thermometer und den mit der Faseroptik gemessenen Werten besteht eine Differenz von ca.  $1,4^{\circ}\text{C}$ .

### 3.1.2 Kalibrierung der Thermoelemente

In diesem Versuchsabschnitt wurden die mit einem Thermometer gemessenen Temperaturen mit den Temperaturwerten der Thermoelemente verglichen, die aus den Spannungswerten durch lineare bzw. quadratische Regression ermittelt wurden. In nachfolgender Tab.4 sind als Beispiel die mit einem Thermometer und einem der drei Thermoelemente erfaßten Meßwerte zusammengestellt.



**Tab.4 Kalibrierung der Thermoelemente – Berechnung der Temperatur aus den Spannungswerten des Thermoelements auf der Grundlage linearer ( $T_{\text{linear}}$ ) bzw. quadratischer ( $T_{\text{quad.}}$ ) Regression, sowie Vergleich der erhaltenen Temperaturwerte mit dem Referenzwert des Thermometers ( $T_{\text{Thermometer}}$ )**

$\Delta T$  = Temperaturdifferenz zwischen gemessenem und errechnetem Temperaturwert  
Die genauere Berechnung der Temperaturwerte erfolgt durch quadratische Regression.

| U (mV) | $T_{\text{Thermometer}}(^{\circ}\text{C})$ | $T_{\text{linear}} (^{\circ}\text{C})$ | $\Delta T$ | $T_{\text{quad.}} (^{\circ}\text{C})$ | $\Delta T$ |
|--------|--|--|------------|---------------------------------------|------------|
| 0,6090 | 20   | 19,10                                  | 0,90       | 19,96                                 | 0,04       |
| 0,9415 | 30,1                                       | 29,67                                  | 0,43       | 30,30                                 | -0,20      |
| 1,2771 | 40,6                                       | 40,25                                  | 0,35       | 40,59                                 | 0,01       |
| 1,6008 | 50,3                                       | 50,45                                  | -0,15      | 50,37                                 | -0,07      |
| 1,9282 | 60,1                                       | 60,77                                  | -0,67      | 60,13                                 | -0,03      |
| 2,2610 | 69,9                                       | 71,26                                  | -1,36      | 69,92                                 | -0,02      |
| 2,6072 | 79,9                                       | 82,17                                  | -2,27      | 79,97                                 | -0,07      |

Aus Tab.4 ist ersichtlich, daß die mittels quadratischer Regressionsgleichung berechneten Temperaturwerte die Vergleichstemperaturen des Thermometers genauer wiedergeben als die durch lineare Regression ermittelten Temperaturwerte. Unter Verwendung der Spannungswerte in Volt (verwendete Einheit des Meßprogramms) ergab sich für alle drei Thermoelemente folgende Kalibrierungsgleichung:

$$U = 2,303 \cdot 10^{-5} T^2 + 0,031 T - 0,019 \quad (11)$$

bzw. nach Umformung nach T:

$$T = -673,035 + \sqrt{(452976,34 + (U \cdot 1000 + 0,019) / 2,303 \cdot 10^{-5})} \quad (12)$$

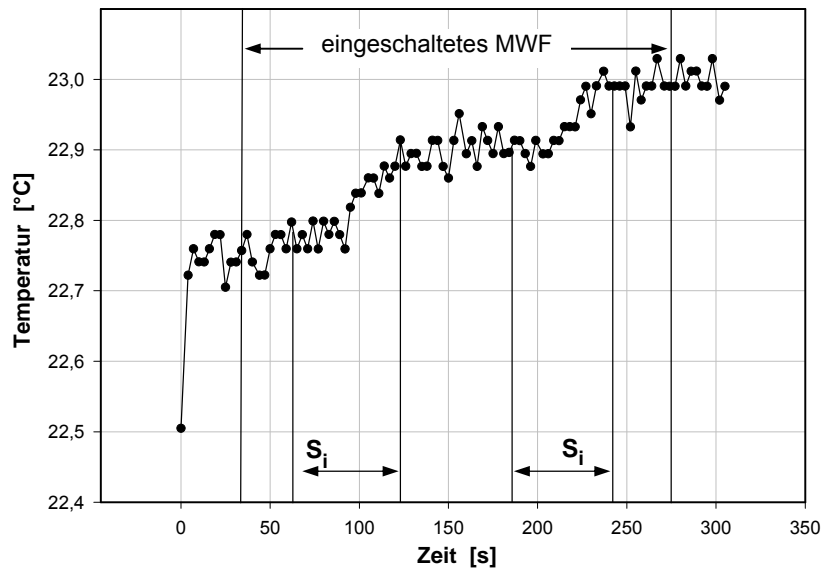
$r^2 = 0,99999$   
 $\text{Sta} = 0,003$

T = Temperatur ( $^{\circ}\text{C}$ )  
U = Spannung (V)  
 $r^2$  = Bestimmtheitsmaß  
Sta = Standardabweichung

### 3.1.3 Vergleich der Temperaturmessung mit faseroptischem Sensor und Thermoelement bezüglich ihrer Eignung im magnetischen Wechselfeld

Die Ergebnisse des Vergleichs der Temperaturmessung mit einem faseroptischen Sensor und einem Thermoelement werden in nachfolgenden Graphiken dargestellt.

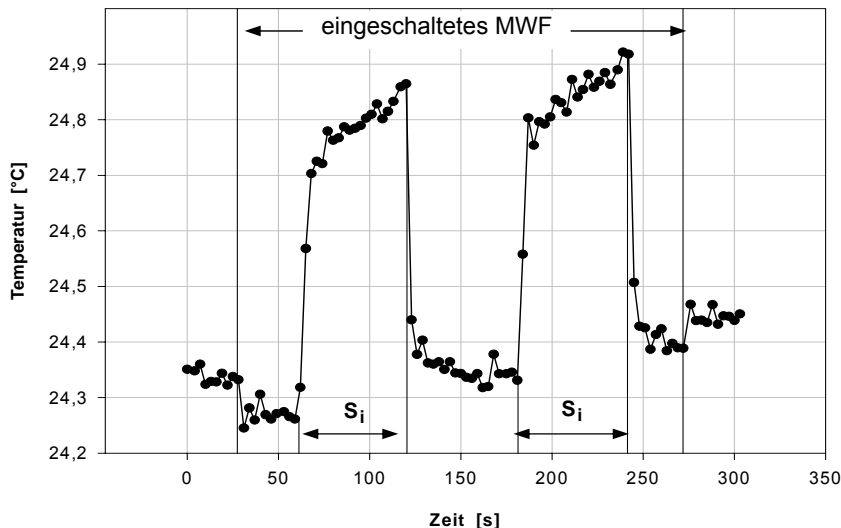
# 1) Einfluß des magnetischen Wechselfeldes auf die Temperaturmessung in Luft



**Abb.7** zeitabhängige Temperaturmessung (alle 3s) mit faseroptischem Sensor in Luft unter Einwirkung eines magnetischen Wechselfeldes (MWF)  
 $H=6,5\text{kA/m}$   $f=410\text{kHz}$   
 $S_i$ =Sensor innerhalb der Spule  
 Der gemessene Temperaturanstieg unter Einwirkung des MWF beträgt  $0,3^\circ\text{C}$ .

Die Abb.7 zeigt einen durch den faseroptischen Sensor während der Exposition im magnetischen

Wechselfeld gemessen Temperaturanstieg von insgesamt  $0,3^\circ\text{C}$ . Während der gesamten Meßzeit war ein Grundrauschen von max.  $0,1^\circ\text{C}$  wahrnehmbar. Die Temperaturerhöhung erfolgte während der Exposition des Sensors im Magnetfeld in den Zeitintervallen von 60-120s und 180-240s.

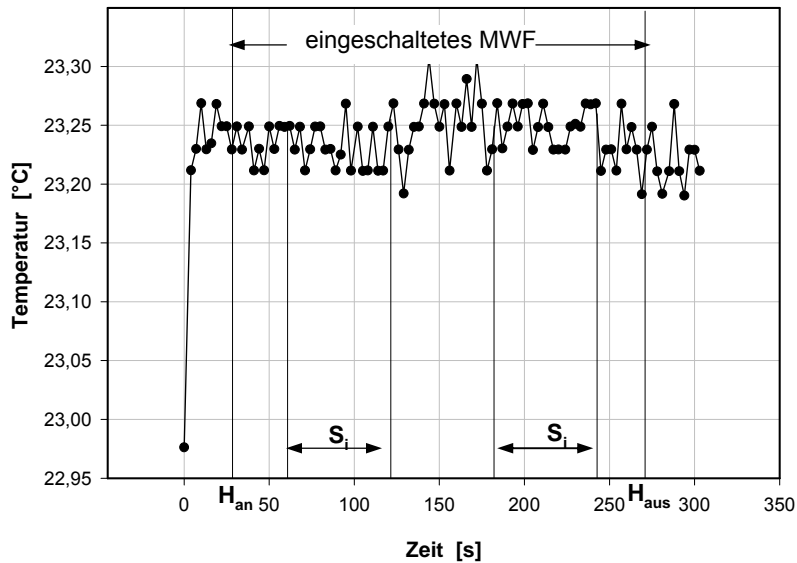


**Abb.8** zeitabhängige Temperaturmessung (alle 3s) mit einem Thermoelement in Luft unter Einwirkung eines magnetischen Wechselfeldes (MWF)  
 $H=6,5\text{kA/m}$   $f=410\text{kHz}$   
 $S_i$ =Sensor innerhalb der Spule  
 Der gemessene Temperaturanstieg unter Einwirkung des MWF beträgt  $0,25^\circ\text{C}$ .

Die Abb.8 zeigt deutlich einen sprunghaften Anstieg bzw. Abfall der

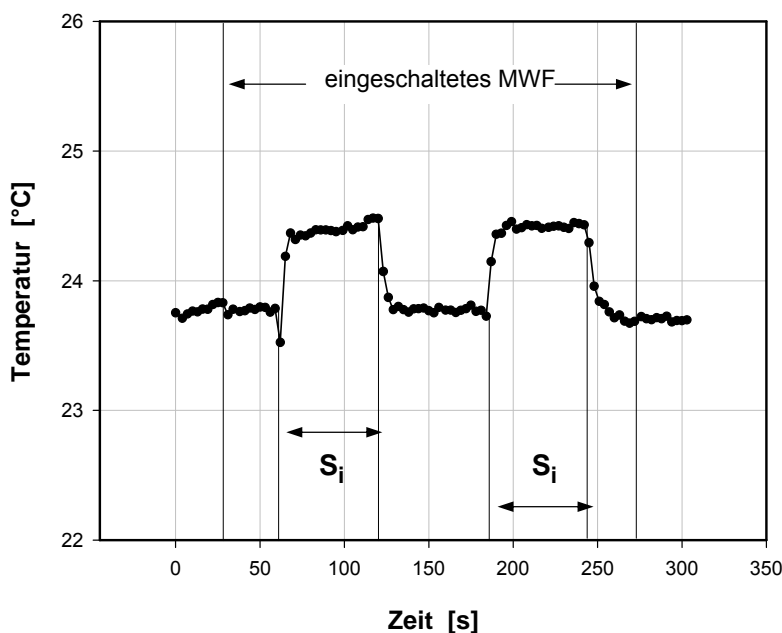
Temperaturwerte beim Einsetzen des Thermoelements in die Spule (nach 60. und 180.s) bzw. beim Herausnehmen (120. und 240.s). Während der Exposition des Meßfühlers im magnetischen Wechselfeld in den Zeitintervallen 60-120s und 180-240s stieg die Temperatur jeweils um ca.  $0,15^\circ\text{C}$  bei einer gesamten Temperaturerhöhung von ca.  $0,25^\circ\text{C}$  innerhalb des Zeitraumes 60-240s.

## 2) Einfluß des magnetischen Wechselfeldes auf die Temperaturmessung in Wasser



**Abb.9** zeitabhängige Temperaturmessung (alle 3s) mit faseroptischem Sensor in Wasser unter Einwirkung eines magnetischen Wechselfeldes (MWF)  
 $H=6,5\text{kA/m}$   $f=410\text{kHz}$   
 $S_i$ =Sensor innerhalb der Spule  
 Unter Einwirkung des MWF wurde kein Temperaturanstieg nachgewiesen.

In Abb.9 ist ein Grundrauschen des faseroptischen Sensors von max.  $0,1^\circ\text{C}$  innerhalb der gesamten Meßzeit zu erkennen. Die Höhe der Temperatur änderte sich unter Einwirkung des MWF dabei nicht.



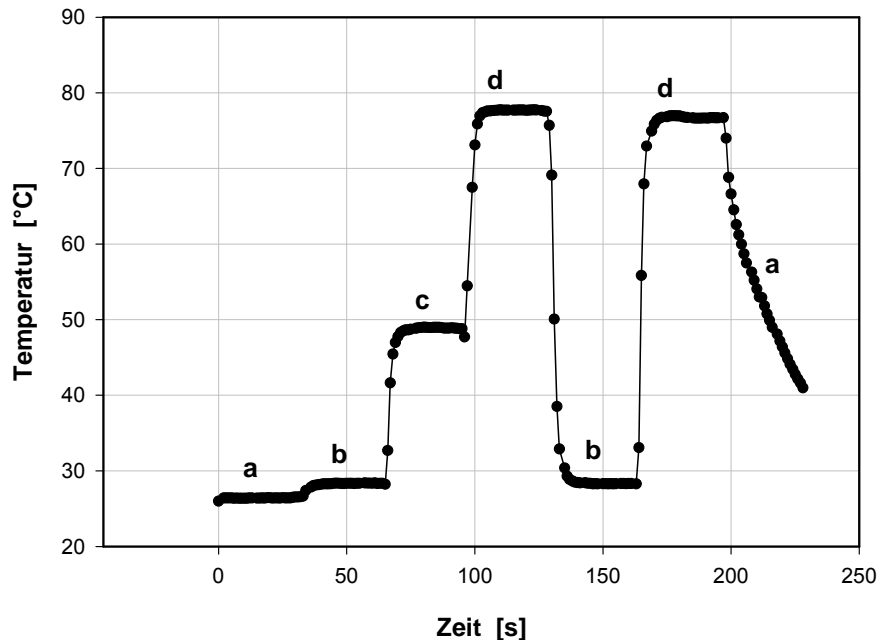
**Abb.10** zeitabhängige Temperaturmessung (alle 3s) mit einem Thermoelement in Wasser unter Einwirkung eines magnetischen Wechselfeldes (MWF)  
 $H=6,5\text{kA/m}$   $f=410\text{kHz}$   
 $S_i$ =Sensor innerhalb der Spule  
 Unter Einwirkung des MWF wurde kein Temperaturanstieg nachgewiesen.

Wie in der Abb.10 gezeigt, waren erneut deutliche Sprünge der Temperaturwerte durch das Einsetzen des Thermoelements in die Spule (nach 60. und 180.s) bzw.

das Herausnehmen aus der Spule (nach 120. Und 240.s) zu beobachten. Die Temperatur änderte sich während der Exposition des Temperatursensors im Zeitintervall von 60-120s geringfügig um  $0,1^\circ\text{C}$ , im Zeitintervall zwischen 180 und 240s war nur noch ein Grundrauschen zu finden.

### 3) Trägheit der Temperaturmessung

Die Ergebnisse der Trägheitsmessung wurden ohne Einwirkung eines magnetischen Wechselfeldes ermittelt und sind in den nachfolgenden Grafiken dargestellt.

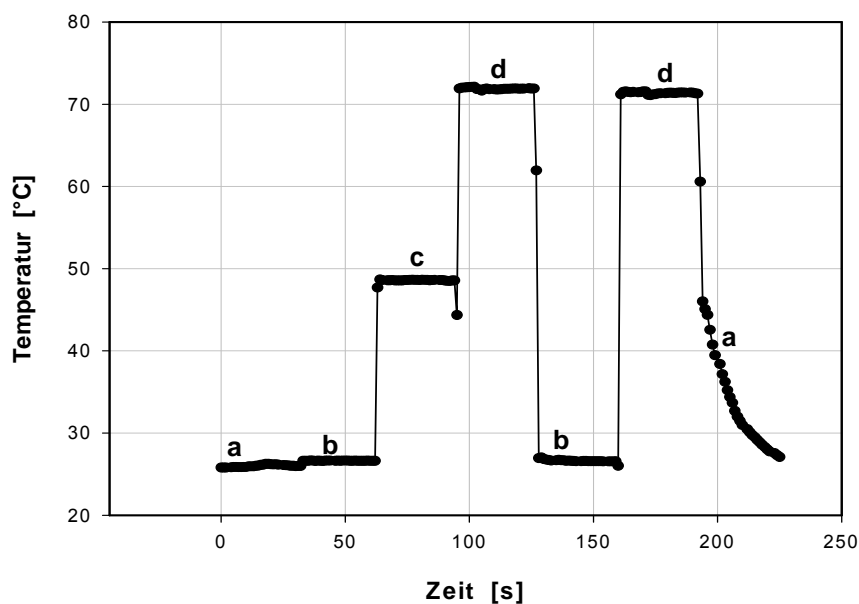


**Abb.11** zeitabhängige Temperaturmessung von Leitungswasser in drei verschiedenen Bechergläsern mittels faseroptischem Sensor

Die Temperaturmessung erfolgte jede Sekunde in: a=Luft (26°C), b=1.Gefäß (28°C), c=2.Gefäß (49°C), d=3.Gefäß (78°C). Die Trägheit der Temperaturmessung beträgt 4-6s.

Die Abb.11 zeigt eine Verzögerung von 4-6s der Temperaturmessung nach Transfer des faseroptischen Sensors

in verschiedene wasserhaltige Referenzgefäße. Beim Wechsel vom 3. Gefäß in Luft war der Temperatúrausgleich so verlangsamt, daß innerhalb des letzten Meßzeitraumes von 30s der Ausgangswert der Zimmertemperatur nicht wieder erreicht wurde.



**Abb.12** zeitabhängige Temperaturmessung von Leitungswasser in drei verschiedenen Bechergläsern mittels Thermoelement

Die Temperaturmessung erfolgte jede Sekunde in: a=Luft (26°C), b=1.Gefäß (27°C), c=2.Gefäß (49°C), d=3.Gefäß (72°C). Die Trägheit der Temperaturmessung beträgt 1-2s.

Aus Abb.12 ist beim Transfer des Thermoelements von einem Gefäß in das nächste eine Verzögerung der

Temperaturmessung von 1-2s ersichtlich. Beim Wechsel vom 3. Gefäß in Luft ist der Temperatúrausgleich stark verlangsamt.

### 3.2 Ergebnisse der Suche nach einer geeigneten Suspensionsmatrix für Eisenoxidteilchen zur Bestimmung der Spezifischen Absorptionsrate

Um Substanzen auf ihre Eignung als Suspensionsmatrix zu prüfen, wurden sie durch die Bestimmung des Gelier-(kurz Gel-) und Schmelzpunktes charakterisiert. Zunächst wurden reine Substanzen, danach Stoffgemische untersucht.

#### 3.2.1 Bestimmung des Gelier- und Schmelzpunktes ausgewählter Lösungen

##### a) Gelatine

Die Ergebnisse der Bestimmung der Gel- und Schmelztemperaturen von Gelatinelösungen unterschiedlicher Konzentration entsprechen den Werten aus zwei Versuchsdurchgängen und sind in Tab.5 zusammengestellt.

Tab.5: Gel- und Schmelztemperatur von Gelatine in Abhängigkeit von der Konzentration  
Die Bestimmung von  $T_G$  und  $T_S$  erfolgte durch Sinkenlassen einer Achatkugel (s.Abb.3)  
 $T_G$ =Gelpunkt;  $T_S$ =Schmelzpunkt  
 $T_G$  und  $T_S$  steigen mit zunehmender Konzentration an.

| Konzentration<br>(% w/v) | $T_G$ (°C) | $T_S$ (°C) | Zustand der Lösung |
|--------------------------|------------|------------|--------------------|
| 5                        | 15-18      | 17-18      | klar               |
| 10                       | 18-19      | 23-24      | klar               |
| 15                       | 25         | 27-29      | klar               |
| 20                       | 23-25      | 27-29      | klar               |
| 25                       | 25-26      | 29-31      | klar               |
| 30                       | 29         | 30-31      | sehr schaumig      |
| 35                       | 29         | 29-30      | sehr schaumig      |
| 40                       | 29-30      | 31         | schaumig-glasig    |
| 45                       | 32         | 32         | schaumig-glasig    |
| 50                       | 30-33      | 34         | schaumig-weiß, zäh |

Die Gel- und Schmelzpunkte stiegen mit zunehmender Gelatinekonzentration an.  $T_G$  stieg von anfänglich 15-18°C bei 5%iger Gelatinelösung auf 30-33°C bei 50%iger Gelatinelösung.  $T_S$  erhöhte sich analog von 17-18°C auf 34°C. Dabei ging die klare homogene flüssige Lösung mit steigender Gelatinekonzentration in einen zähen schaumig-weißen Zustand über.

### **b) Agar**

Die Ergebnisse der Bestimmung der Gel- und Schmelzpunkte unterschiedlich konzentrierter Agarlösungen sind Tab.6 zu entnehmen.

**Tab.6 Gel- und Schmelztemperaturen von Agar in Abhängigkeit von der Konzentration – Die Bestimmung von  $T_G$  und  $T_S$  erfolgte durch Sinkenlassen einer Achatkugel (s.Abb.3)**  
 $T_G$ =Geltemperatur,  $T_S$ =Schmelztemperatur  
 $T_G$  und  $T_S$  steigen mit zunehmender Konzentration an.

| <b>Konzentration<br/>(% w/v)</b> | <b><math>T_G</math><br/>(°C)</b> | <b><math>T_S</math><br/>(°C)</b> |
|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| <b>2%</b>                        | 33-36                            | 73                               |
| <b>3%</b>                        | 34-36                            | 78                               |
| <b>4%</b>                        | 35-36                            | 80                               |
| <b>5%</b>                        | 37-39                            | 79                               |

Die Gel- und Schmelzpunkte von Agarlösungen stiegen mit zunehmender Konzentration an.  $T_G$  stieg von 36-33°C bei 2%iger Konzentration auf 39-37°C bei 5%iger Konzentration an. Analog erhöhte sich  $T_S$  von 73°C auf 80°C. Bei einer 10%igen Lösung wurde die Löslichkeitsgrenze deutlich überschritten.

### **c) Modifizierte Gelatine- und Agarlösungen**

Die Ergebnisse der Bestimmung der Gel- und Schmelztemperaturen der unter 2.2.1.c vorgestellten Gelatine- und Agarlösungen werden im folgenden dargestellt. In Tab.7 sind die Untersuchungsergebnisse der durch verschiedene Zusätze modifizierten Lösungen 1-4 zusammengestellt.

Tab.8 zeigt die Ergebnisse der Untersuchung eines Gelatine-Agargemisches (Lösung 5 in Abschnitt 2.2.1.c). In Tab.9 sind Gel- und Schmelztemperaturen der Lösung 6 nach Unterziehung der unter 2.2.1.c beschriebenen Behandlungsvorschrift dargestellt.

**Tab.7 Vergleich der Gel- und Schmelztemperaturen von modifizierten Gelatine– (10%) und Agarlösungen (2%) mit den Werten der nicht modifizierten Lösungen**  
**Die Bestimmung von  $T_G$  und  $T_S$  erfolgte durch Sinkenlassen einer Achatkugel (s.Abb.3)**  
 $T_G$  =Geltemperatur,  $T_S$  = Schmelztemperatur, 1.; 2.= Versuchsdurchgänge, Lösungsrezepturen siehe Methodenteil 2.2.1.c  
 $T_G$  und  $T_S$  von Agar nehmen unter dem Einfluß von Ethanol ab.

| Lösung            | modifizierte Lösungen |            |    |            | Nicht modifizierte Lösungen |       |
|-------------------|-----------------------|------------|----|------------|-----------------------------|-------|
|                   |                       | $T_G$ (°C) |    | $T_S$ (°C) | $T_G$                       | $T_S$ |
| Gelatine, Ethanol | 1.                    | 19         | 1. | 22         | 18-19                       | 23-24 |
|                   | 2.                    | —          | 2. | —          |                             |       |
| Agar, Ethanol     | 1.                    | 29         | 1. | 67         | 33-36                       | 73    |
|                   | 2.                    | 32-33      | 2. | —          |                             |       |
| Gelatine, KCL     | 1.                    | 15-17      | 1. | 24-25      | 18-19                       | 23-24 |
|                   | 2.                    | 16-18      | 2. | 23-24      |                             |       |
| Agar, KCL         | 1.                    | 35-36      | 1. | 70-71      | 33-36                       | 73    |
|                   | 2.                    | 35-36      | 2. | 73         |                             |       |

$T_G$  und  $T_S$  von Gelatine wurden durch die Zusätze nicht beeinflusst. Lediglich die Festigkeit des Gels wurde durch den Ethanolzusatz herabgesetzt.

Durch Zusatz von KCL wurden weder Gel- und Schmelzpunkt noch die Festigkeit von Agar beeinflusst, jedoch verminderten sich  $T_G$  und  $T_S$  unter dem Einfluß von Ethanol im Vergleich zur reinen Lösung jeweils um ca. 6°C.

**Tab.8 Bestimmung der Gel- ( $T_G$ ) und Schmelztemperatur ( $T_S$ ) eines Gelatine-Agargemisches nach der unter 2.2.1. beschriebenen Methode (Sinkenlassen einer Achatkugel)**  
**Die Beobachtung des Verhaltens der Achatkugel in Abhängigkeit von der Temperatur gibt wieder, daß  $T_G$  und  $T_S$  aufgrund des breiten Phasenübergangs zwischen den Aggregatzuständen nicht bestimmt werden konnten.**

| T (°C) | Zustand der Lösung | Beobachtung der Achatkugel  |
|--------|--------------------|---|
| 85     | dickflüssig        | im oberen Drittel des Becherglases viele Luftblasen, dort nur langsamer Kugelfall |
| 60     | sehr dickflüssig   | Kugel fällt im unteren Teil des Becherglases verlangsamt                          |
| 50     | sehr dickflüssig   | Kugel fällt in unteren 2/3 des Becherglases <i>sehr</i> verlangsamt               |
| 43     | fest               | Kugel fällt nicht mehr  |
| 75     | verflüssigt        | Kugel fällt   |

Am Beispiel des Gelatine-Agar Gemisches konnte nur der breite Phasenübergang im Bereich von 60-43°C vom Sol- in den Gelzustand verfolgt werden.  $T_G$  und  $T_S$  konnten nicht bestimmt werden.

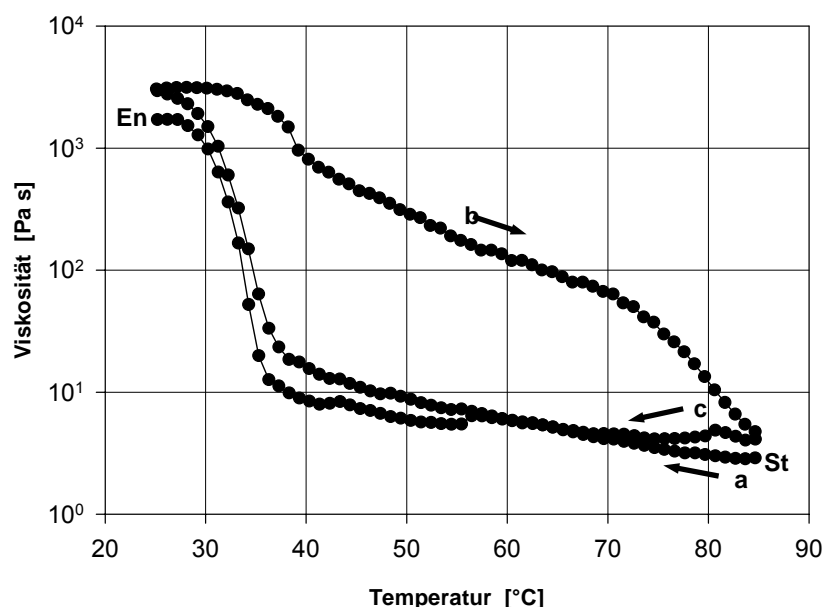
**Tab.9 Gel- und Schmelztemperaturen einer 2%igen Agarlösung in Abhängigkeit von der Anzahl der Erwärmungszyklen: Erhitzen der Lösung auf 75°C und Abkühlen auf 5°C (entspricht einem Zyklus),  $T_S$ =Schmelztemperatur,  $T_G$ =Geltemperatur  $T_G$  und  $T_S$  wurden durch mehrmaliges Erhitzen nicht beeinflusst.**

| Zyklus | $T_G$ (°C) | Beobachtung der Kugel | $T_S$ (°C) | Beobachtung der Kugel   |
|--------|------------|-----------------------|------------|-------------------------|
| 1      | 32         | Kugel fällt nicht     | 78         | Kugel fällt             |
| 2      | 33         | Kugel fällt nicht     | (79)       | Bei 79°C-Kugel am Boden |
| 3      | —          | —                     | 84         | Kugel fällt             |
| 4      | 34,5       | Kugel fällt nicht     | 85         | Kugel fällt             |

Wie in Tab.9 gezeigt, wurden  $T_G$  und  $T_S$  durch wiederholtes Erhitzen der Lösung bis zum Schmelzpunkt und Abkühlen auf 5°C nicht beeinflusst.

### 3.2.2 Viskositätsmessung an einer ausgewählten Suspensionsmatrix

Eine 2%ige Agarlösung wurde als geeignete Suspensionsmatrix ausgewählt. Das Ergebnis der Viskositätsmessung zur Prüfung des Gel- und Schmelzpunktes dieser Lösung ist in nachfolgender Grafik dargestellt.



**Abb.13 Viskosität einer 2%igen Agarlösung in Abhängigkeit von der Temperatur**  
**St=Start, En=Ende der Messung;**  
**a=Abkühlung 85-25°C,**  
**b=Erwärmung 25-85°C,**  
**c=Abkühlung 85-25°C**  
**Richtung der Temperaturänderung**

Die Viskosität stieg im Bereich des Übergangs vom fluiden in den soliden Gelzustand (36-31°C) stark an. Beim Übergang vom festen in den flüssigen Zustand (Kurve b) war eine kontinuierliche Abnahme der Schubspannung zu beobachten, welche ab 71°C einen steileren Abfall zeigte.



### 3.3 Ergebnisse der Bestimmung der spezifischen Wärmekapazität von Agar

Für die Untersuchungen zur spezifischen Wärmekapazität von Agar mußte zunächst der Wasserwert der Versuchsanordnung bestimmt werden, um die Wärmeverluste an die Apparatur in der Berechnung der spezifischen Wärmekapazität berücksichtigen zu können.

#### 3.3.1 Bestimmung des Wasserwertes

Der Wasserwert  $K_i$  wurde aus der spezifischen Wärme von Glas [ $c_{\text{Glas}}=0,86\text{kJ}/(\text{kg}\cdot\text{K})$ ; FORMELN UND TABELLEN 1993] und der effektiv an der Wärmeabgabe beteiligten Masse des Reagenzglases ( $m_{\text{eff}}=27,9\text{g}$ ) auf  $K_i=0,024\text{kJ}/\text{K}$  rechnerisch abgeschätzt.

Zur Ermittlung des Wasserwertes  $K_a$  des Meßsystems wurden 10 Messungen durchgeführt. Eine Meßkurve ist als Beispiel für den typischen Verlauf des Temperaturausgleichs nach der Mischungsmethode in Abb.14 dargestellt.

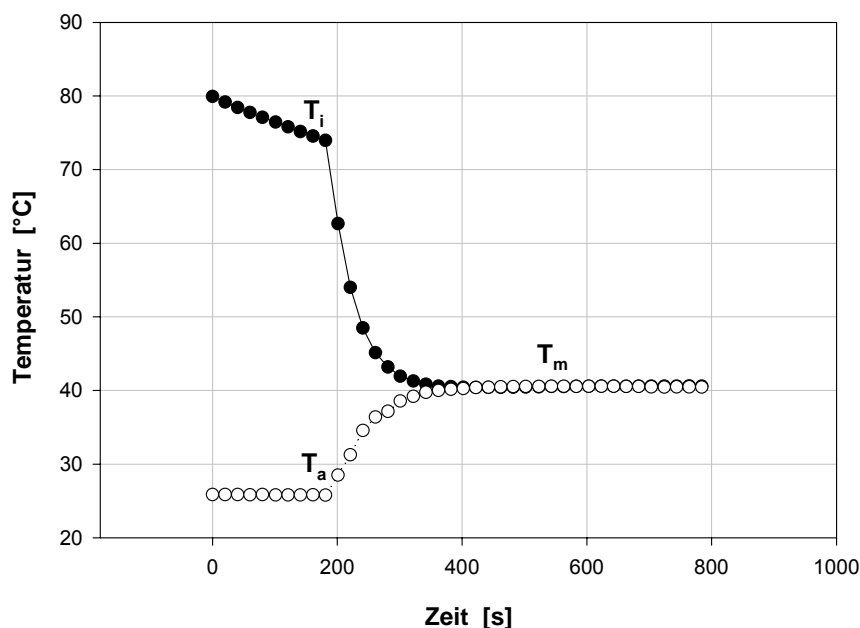


Abb.14 Bestimmung des Wasserwertes der Versuchsanordnung nach der Mischungsmethode  
Verlauf des Temperaturausgleichs zwischen heißem ( $T_i=74^\circ\text{C}$ ) und kaltem ( $T_a=25^\circ\text{C}$ ) Wasser in Abhängigkeit von der Zeit, (Temperaturmessung alle 20s)  
 $T_m$ =Mischtemperatur ( $40^\circ\text{C}$ )

Die Abb.14 zeigt einen gleichmäßigen Verlauf des Temperaturausgleichs zwischen der Temperaturkurve des heißen und des kalten Wassers. Die Temperatur des heißen Wassers betrug zu Beginn des Wärmeaustausches  $74^\circ\text{C}$  (10. Meßwert), die des kalten Wassers  $25^\circ\text{C}$ . Die resultierende Mischtemperatur von  $40^\circ\text{C}$  wurde nach 420s erreicht und blieb im weiteren Meßverlauf konstant.

Die Ergebnisse der Messungen zur Bestimmung des Wasserwertes  $K_a$  sind in nachfolgender Tab.10 aufgeführt. Dabei wurden die Anfangstemperaturen  $T_i$  und  $T_a$  sowie die Mischungstemperatur  $T_m$  bereits zu den Größen  $\Delta T_i$  ( $\Delta T_i = T_i - T_m$ ) und  $\Delta T_a$  ( $\Delta T_a = T_m - T_a$ ) zusammengefaßt.

**Tab.10 Ergebnisse der Messungen zur Bestimmung des Wasserwertes der Versuchsanlage**

$\Delta T_a$ = Änderung der Anfangstemperatur des kalten Wassers, ( $T_m - T_a$ ),  $\Delta T_i$ = Änderung der Anfangstemperatur des heißen Wassers ( $T_i - T_m$ ) (Details s. Methodenteil 2.3.1.)  
Der Wasserwert  $K_a$  beträgt  $0,161 \pm 0,015$  kJ/K.

| Nr.des Versuchs | $\Delta T_a$ (°C) | $\Delta T_i$ (°C) | Wasserwert $K_a^{13}$<br>(kJ/K) |
|-----------------|-------------------|-------------------|---------------------------------|
| 1               | 12,77             | 29,52             | $0,173 \pm 0,016$               |
| 2               | 7,20              | 15,96             | $0,135 \pm 0,026$               |
| 3               | 12,35             | 27,53             | $0,140 \pm 0,016$               |
| 4               | 14,65             | 33,53             | $0,164 \pm 0,014$               |
| 5               | 10,62             | 24,90             | $0,186 \pm 0,019$               |
| 6               | 13,58             | 31,14             | $0,166 \pm 0,015$               |
| 7               | 14,42             | 32,93             | $0,162 \pm 0,014$               |
| 8               | 14,32             | 32,73             | $0,163 \pm 0,014$               |
| 9               | 13,66             | 31,12             | $0,160 \pm 0,015$               |
| 10              | 13,68             | 31,04             | $0,156 \pm 0,015$               |
| Mittelwert      |                   |                   | $0,161 \pm 0,015^{14}$          |

Aus den Meßwerten zur Bestimmung des Wasserwertes  $K_a$  wurde der Mittelwert  $K_a = (0,161 \pm 0,015)$  kJ/K berechnet.

### 3.3.2 Ergebnisse der Bestimmung der Wärmekapazität von Agar

In Abb.15 sowie in Abb.16 ist jeweils ein Beispiel für den Kurvenverlauf zur Bestimmung der spezifischen Wärmekapazität von Agar im flüssigen bzw. festen Aggregatzustand dargestellt.

<sup>13</sup> Fehler nach dem Fehlerfortpflanzungsgesetz berechnet [HENNING 1943]

<sup>14</sup> Fehler entspricht der aus den Einzelmessungen ermittelten Standardabweichung [FORMELN UND TABELLEN 1993]

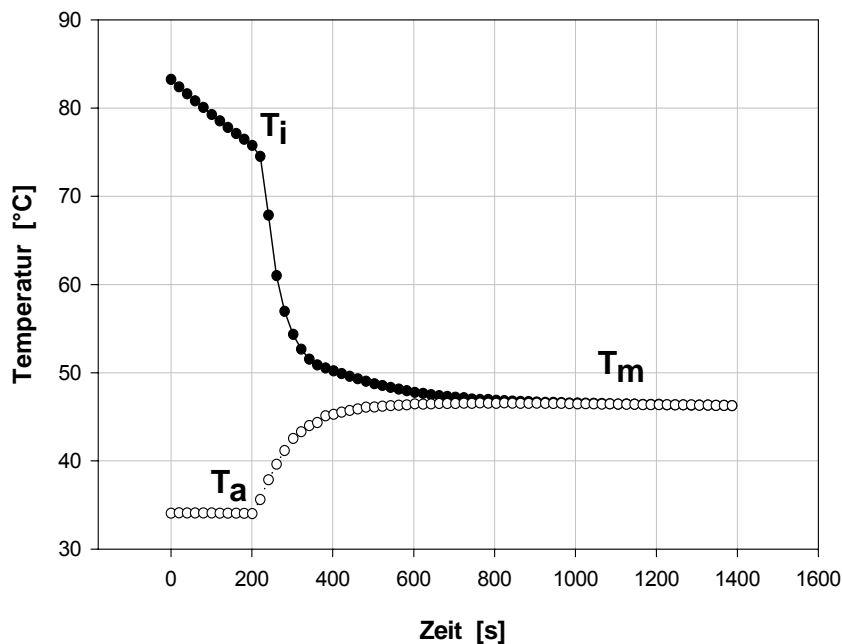


Abb.15 Bestimmung der spezifischen Wärmekapazität von Agar (2%) im Solzustand nach der Mischungsmethode  
Verlauf des Temperaturausgleichs zwischen heißem flüssigen Agar ( $T_i=75^\circ\text{C}$ ) und kaltem Wasser ( $T_a=34^\circ\text{C}$ ) in Abhängigkeit von der Zeit (Temperaturmessung alle 20s)  
 $T_m$ =Mischtemperatur ( $47^\circ\text{C}$ )

Laut Abb.15 zeigte sich ein gleichmäßiger Verlauf des Temperaturausgleichs zwischen der heißen

flüssigen Agarlösung und dem kalten Wasser. Dabei betrug die Temperatur des Agars zu Beginn des Wärmeaustausches  $75^\circ\text{C}$  (10.Meßwert), die des Wassers  $34^\circ\text{C}$ . Die sich daraus ergebende Mischtemperatur betrug  $47^\circ\text{C}$ .

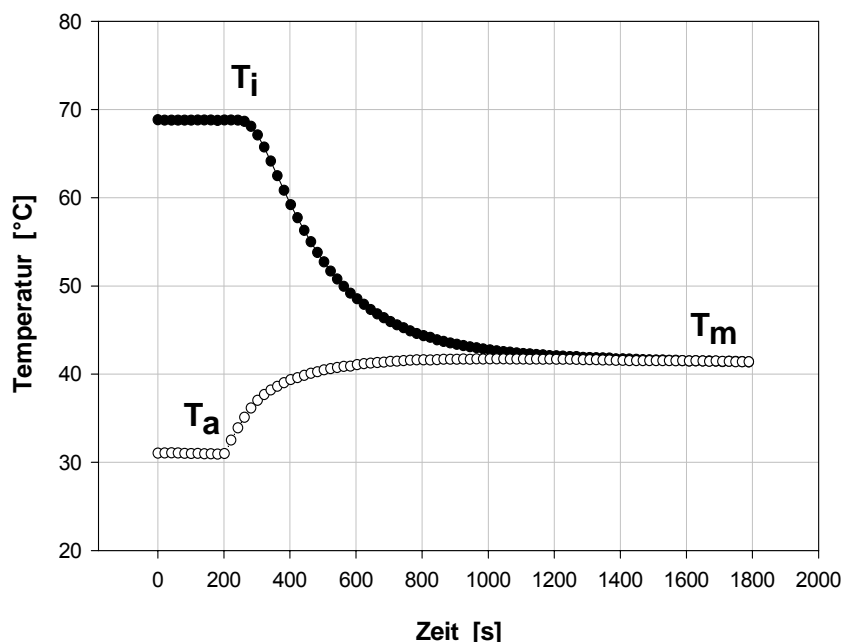


Abb.16 Bestimmung der spezifischen Wärmekapazität von Agar (2%) im Gelzustand nach der Mischungsmethode  
Verlauf des Temperaturausgleichs zwischen heißem festen Agar ( $T_i=69^\circ\text{C}$ ) und kaltem Wasser ( $T_a=31^\circ\text{C}$ ) in Abhängigkeit von der Zeit (Temperaturmessung alle 20s),  $T_m$ =Mischtemperatur ( $42^\circ\text{C}$ )

Aus Abb.16 ist ein gleichmäßiger Verlauf des Temperaturausgleich zwischen dem heißen festen Agar

und dem kalten Wasser zu entnehmen. Ausgehend von einer Anfangstemperatur des Agars von  $69^\circ\text{C}$  und des Wassers von  $31^\circ\text{C}$  ergab sich eine Mischtemperatur von  $42^\circ\text{C}$ .

Die Ergebnisse aus allen für die Bestimmung der Wärmekapazität aufgenommenen Meßkurven sind in nachfolgender Tab.11 zusammengestellt.

**Tab.11 Meßergebnisse der Versuche zur Bestimmung der spezifischen Wärmekapazität von 2%igem Agar**  
 $T_i$ =Anfangstemperatur des Agars (10. Meßwert, s.2.3.1.),  $T_a$ =Anfangstemperatur des Wassers (10.Meßwert),  $T_m$ =Mischtemperatur,  $c_{\text{Agar}}$ =Wärmekapazität von Agar, Mittelwert aus den Werten der Versuche 7-12 gebildet

Die Wärmekapazität von Agar geträgt:  $c_{\text{Agar(flüssig)}}=(4,13\pm0,013)\text{kJ}/(\text{kg}\cdot\text{K})$ ;  $c_{\text{Agar(fest)}}=(4,06\pm0,007)\text{kJ}/(\text{kg}\cdot\text{K})$

| Nr. des Versuchs                            | Zustand des Agars | $T_i$ (°C) | $T_a$ (°C) | $T_m$ (°C) | $C_{\text{Agar}}^{15}$<br>[kJ/(kg·K)] |
|---|-------------------|------------|------------|------------|---------------------------------------|
| 1   | flüssig           | 75,81      | 37,03      | 48,01      | $3,750 \pm 0,082$                     |
| 2   | fest              | 68,80      | 30,98      | 42,18      | $3,751 \pm 0,087$                     |
| 3   | flüssig           | 72,46      | 46,38      | 53,19      | $3,327 \pm 0,085$                     |
| 4   | flüssig           | 78,25      | 40,20      | 51,12      | $3,826 \pm 0,083$                     |
| 5   | fest              | 69,19      | 30,66      | 40,68      | $3,307 \pm 0,074$                     |
| 6   | fest              | 69,11      | 22,43      | 36,44      | $4,094 \pm 0,085$                     |
| 7   | flüssig           | 75,75      | 34,02      | 46,69      | $4,167 \pm 0,088$                     |
| 8   | flüssig           | 67,35      | 27,67      | 39,82      | $4,221 \pm 0,090$                     |
| 9   | flüssig           | 72,69      | 31,49      | 43,67      | $4,001 \pm 0,085$                     |
| 10  | fest              | 69,06      | 27,10      | 39,43      | $3,965 \pm 0,084$                     |
| 11  | fest              | 69,16      | 28,48      | 40,73      | $4,115 \pm 0,087$                     |
| 12  | fest              | 66,00      | 28,70      | 39,91      | $4,103 \pm 0,089$                     |
| Mittelwert Agar <sub>flüssig</sub> Nr.7-12: |                   |            |            |            | $4,130\pm0,013^{16}$                  |
| Mittelwert Agar <sub>fest</sub> Nr.7-12:    |                   |            |            |            | $4,061\pm0,007^{16}$                  |

Aus diesen Werten ergeben sich für die spezifische Wärmekapazität von Agar in Abhängigkeit vom Aggregatzustand folgende Werte:

$$C_{\text{Agar(flüssig)}} = (4,13 \pm 0,013) \text{ kJ } / ( \text{ kg}\cdot\text{K} )$$

$$C_{\text{Agar(fest)}} = (4,06 \pm 0,007) \text{ kJ } / ( \text{ kg}\cdot\text{K} )$$

<sup>15</sup> Fehler nach dem Fehlerfortpflanzungsgesetz berechnet [HENNING 1943]

<sup>16</sup> Fehler entspricht der aus den Einzelmessungen ermittelten Standardabweichung [FORMELN UND TABELLEN 1993]

### 3.4 Ergebnisse der Bestimmung der Spezifischen Absorptionsrate ausgewählter Eisenoxidproben

#### 3.4.1 Aufnahme des Magnetfeldprofils innerhalb der Spule

In nachfolgender Abb.17 ist die ortsabhängige und der Feldstärke proportionale Induktionsspannung einer Pik-up-Spule innerhalb der Kupferspule dargestellt.

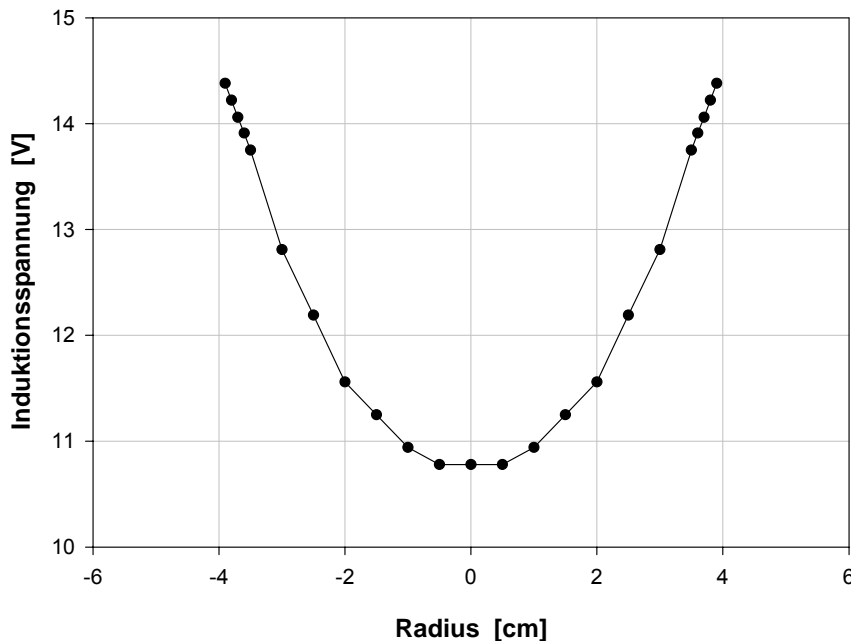


Abb.17 ortsabhängige Induktionsspannung innerhalb der Induktionsspule bei einem MWF mit  $H=3,9\text{kA/m}$ ,  $f=410\text{kHz}$ , 0 entspricht dem Mittelpunkt der Spule  
Der homogene Bereich des MWF befindet sich mit einer Größe von 1cm Radius im Zentrum der Spule.

Aus der Abb.17 ist ersichtlich, daß die in der Pik-up-Spule induzierte Spannung im Zentrum der Kupferspule konstant ist und mit Annäherung an den Spulenrand exponentiell zunimmt. Das magnetische Wechselfeld ist danach im Bereich von 1cm Radius um den Mittelpunkt der Spule homogen.

#### 3.4.2 Ergebnisse der Bestimmung der Massenanteile von $\text{Fe}_3\text{O}_4$ in Ferrofluiden

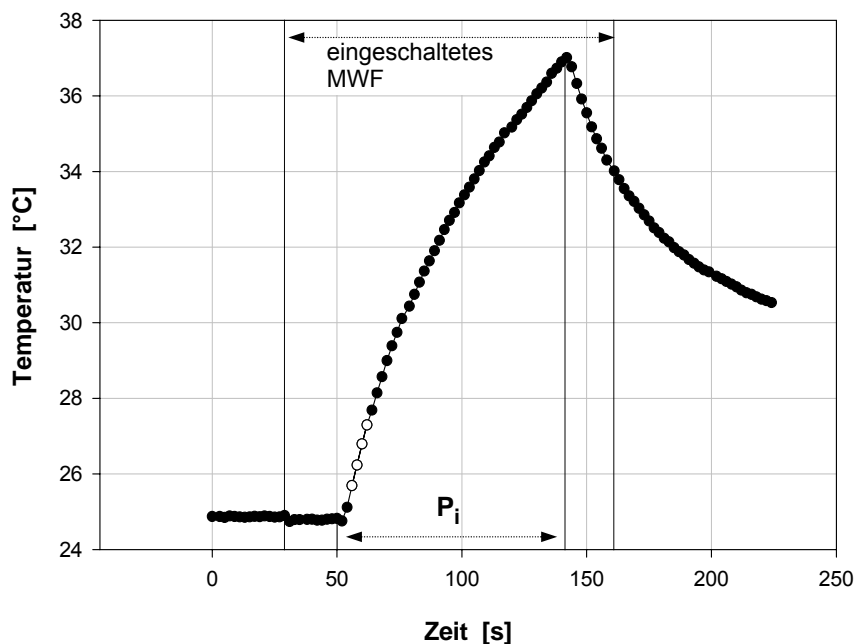
Die für die SAR bedeutsamen Massenanteile ( $m_{\text{Ma}}$ ) an Magnetit ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) innerhalb der Proben B1-4 (Ferrofluide) wurden durch die Bestimmung der Masse  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  in 1ml Substanz dieser Proben ermittelt. Die Ergebnisse sind in nachfolgender Übersicht zusammengefaßt.

**Tab.12 Gewichtsanteile an  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  in 1ml der Proben B1-4 (Ferrofluide);**  
 **$m_{\text{FF}}$ = Masse Ferrofluid;  $m_{\text{Ma}}$ = Masse Magnetit**

| Probe | $m_{\text{FF}}^{17}$<br>(g) | $m_{\text{Ma}}^{18}$<br>(g) | Massenprozent<br>$m_{\text{Ma}} / m_{\text{FF}}$ (%) |
|-------|-----------------------------|-----------------------------|--|
| B1    | $1,2160 \pm 0,013$          | $0,267 \pm 0,018$           | 22,0   |
| B2    | $1,0605 \pm 0,006$          | $0,073 \pm 0,010$           | 6,9  |
| B3    | $1,0525 \pm 0,017$          | $0,063 \pm 0,022$           | 6,0  |
| B4    | $1,0346 \pm 0,003$          | $0,042 \pm 0,008$           | 4,1  |

### 3.4.3 Bestimmung der SAR ausgewählter Eisenoxidproben

In nachfolgender Abb.18 ist eine typische Kurve einer SAR-Messung am Beispiel der in festem Agar suspendierten Probe A5 dargestellt.



**Abb.18 SAR-Messung am Beispiel der Probe A5 in festem Agar**  
**Temperaturmeßkurve in Abhängigkeit von der Zeit (Messung alle 2s)**  
 **$H=6,5\text{kA/m}$   $f=410\text{kHz}$**   
 **$P_i$ =Probe innerhalb der Spule**  
**O für die lineare Regression benutzte Meßwerte, (s.2.4.3.)**

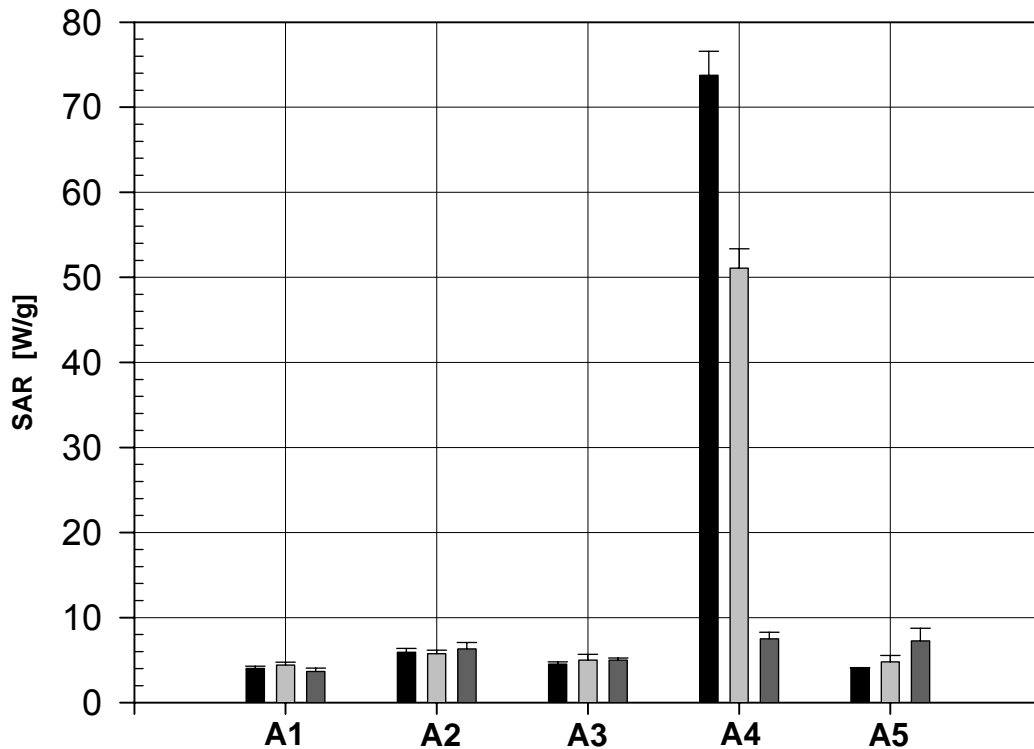
Abb.18 zeigt die in festem Agargel suspendierte Probe A5 am Beginn der Messung im thermischen Gleichgewicht.

Nach 30s war durch das Einschalten des Magnetfeldes eine kleine Schwankung – der Einschalteffekt des Magnetfeldes – sichtbar. Nach Positionieren der Probe in der Spule, in diesem Fall nach 50s, stieg die Temperatur kontinuierlich an, zuerst nahezu linear (helle Meßpunkte), dann im Sinne einer Sättigungskurve. Nach Entnahme der Probe aus der Spule fiel die Temperatur wieder ab.

<sup>17</sup> Fehler entspricht der aus den Einzelwerten ermittelten Standardabweichung (Sta) [FORMELN UND TABELLEN 1993]

<sup>18</sup> Fehlerabschätzung nach dem Fehlerfortpflanzungsgesetz [HENNING 1943]

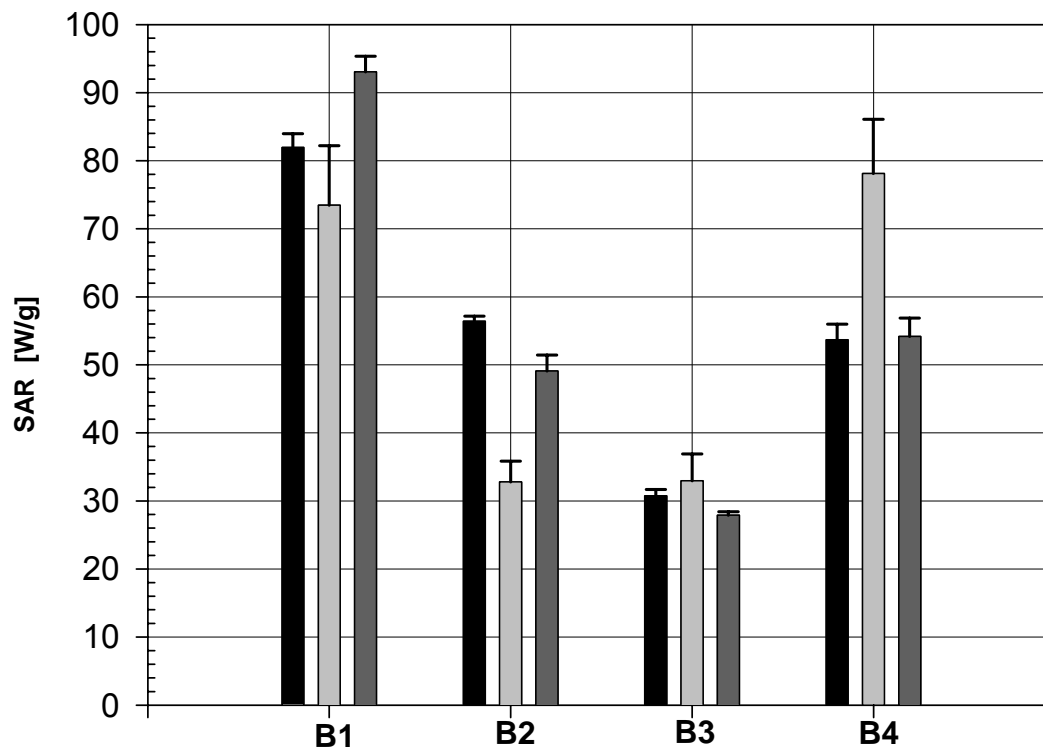
Die Ergebnisse aller SAR-Messungen sind in den folgenden beiden Abbildungen (Abb.19 und Abb.20) zusammengefaßt.



**Abb.19 Spezifische Absorptionsrate (SAR) der ferromagnetischen Proben A1-5 in einem magnetischen Wechselfeld mit  $H=6,5\text{kA/m}$  und  $f=410\text{kHz}$  (Charakterisierung der Substanzen siehe Anhang)**  
Dargestellt sind die Mittelwerte mit Standardabweichung von jeweils drei unabhängigen Versuchen. Die SAR-Bestimmung erfolgte unter Berücksichtigung unterschiedlicher Aggregatzustände der Suspensionsmatrix.  
■ SAR in Aqua dest., ■ SAR in flüssigem Agar, ■ SAR in festem Agar

Die SAR-Werte<sup>19</sup> der in der Abb.19 dargestellten Proben (Magnetitpulver) A1-3 lagen alle zwischen 4-7 W/g unabhängig von der verwendeten Suspensionsmatrix. Die Probe A4 bildete eine Ausnahme. Ihre SAR-Werte lagen mit 74 W/g in Wasser und 51 W/g in flüssigem Agar weit über den vorgenannten und zeigten deutliche Schwankungen in Abhängigkeit von der Suspensionsmatrix (7,5W/g in festem Agar). In Probe A5 (Korrelat der Probe A4 nach 300h Mahlbehandlung) war deren Leistung auf das Niveau der anderen Magnetitpulverproben abgesunken.

<sup>19</sup> Die Fehlerbalken entsprechen den aus den Messungen ermittelten Standardabweichungen.



**Abb.20 Spezifische Absorptionsrate (SAR) der Ferrofluidproben B1-4 in einem magnetischen Wechselfeld mit  $H=6,5\text{kA/m}$  und  $f=410\text{kHz}$  (Charakterisierung der Substanzen siehe Anhang)**  
Dargestellt sind die Mittelwerte mit Standardabweichung von jeweils drei unabhängigen Versuchen. Die SAR-Bestimmung erfolgte unter Berücksichtigung unterschiedlicher Aggregatzustände der Suspensionsmatrix.  
■ SAR in Aqua dest, ■ SAR in flüssigem Agar, ■ SAR in festem Agar

Die in Abb.20 dargestellten Ergebnisse zeigen, daß die Probe B1 mit SAR-Werten<sup>20</sup> von 73-93 W/g die leistungsfähigste unter den hier untersuchten Ferrofluidproben ist, gefolgt von den Proben B4 (54-78 W/g) und B2 (33-56 W/g). Die Probe B3 hatte mit Werten von 28-33 W/g die geringste Leistung.

<sup>20</sup> Die Fehlerbalken entsprechen den aus den Messungen ermittelten Standardabweichungen.



## 4 Diskussion

Um die spezifische Absorptionsrate (SAR) verschiedener eisenoxidhaltiger Substanzen messen zu können, mußten alle temperaturrelevanten Parameter einbezogen werden. Dazu gehörten das Auswählen eines für die Temperaturmessung im magnetischen Wechselfeld geeigneten Meßverfahrens sowie eines als Suspensionsmatrix geeigneten Gels, welches sowohl die homogene Verteilung der Magnetitpartikel gewährleistete, als auch Messungen im flüssigen und im festen Aggregatzustand ermöglichte. Von diesem Gel mußte die spezifische Wärmekapazität unter vorheriger Bestimmung des Wasserwertes der Versuchsanordnung gemessen werden, um die Wärmeverluste durch Aufnahme von Wärme durch das Gel und die Versuchsanordnung zu berücksichtigen.

### 4.1 Überprüfung der Temperaturmessung im magnetischen Wechselfeld

Für die **Temperaturmessung** standen zwei Meßsysteme zur Verfügung: ein faseroptischer Temperatursensor (kurz: Faseroptik) und Thermoelemente (The). Für den **faseroptischen Temperatursensor** mußte zunächst eine **Regressionskurve** für die vom Computer erfaßten Spannungssignale in Abhängigkeit von der Temperatur erstellt werden. Durch die Verwendung einer von der Faseroptik unabhängigen Referenz (Thermometer) konnte dabei gezeigt werden, daß Temperatur und Spannung bei diesem Meßverfahren linear von einander abhängig sind. Auffällig war jedoch eine Temperaturdifferenz von ca.  $1,4^{\circ}\text{C}$  zwischen der mit dem Thermometer und der mit der Faseroptik gemessenen Temperatur. Vermutlich liegt dem eine ungenaue Kalibrierung entweder des faseroptischen Gerätes oder des Thermometers zugrunde, deren Ursache in weiteren Untersuchungen geklärt werden sollte. Dieser Effekt hat jedoch keinen Einfluß auf die Aussagekraft der Ergebnisse der SAR-Messungen, da in deren Berechnung nicht die Absolutwerte, sondern die Temperaturänderungen eingehen.

Die Temperaturwerte nach der **Kalibrierung** der selbstgefertigten **Thermoelemente** zeigten unter Zugrundelegen einer linearen Abhängigkeit zwischen Spannung und Temperatur signifikante Abweichungen zwischen der mit einem Hg-Thermometer gemessenen und der aus der Spannung errechneten Temperatur. Auf der Basis einer quadratischen Abhängigkeit lagen die Abweichungen in der Regel innerhalb des Meßfehlerbereichs. Diese gefundene quadratische Abhängigkeit wird

in der Literatur bestätigt [LIENEWEG, 1976]. Im Vergleich dazu legten HOLFTER et al. [1996] in ihrer Arbeit – in welcher gleichartige Thermoelemente benutzt wurden – der Spannungs-Temperatur-Beziehung eine lineare Abhängigkeit zugrunde. Angesichts des kleinen quadratischen Faktors  $b=2,303 \cdot 10^{-5}$  (der für jedes gefertigte Thermoelement einzeln überprüft und gegebenenfalls neu ermittelt werden sollte) kann aber innerhalb eines begrenzten Temperaturintervalls eine lineare Abhängigkeit als Rechengrundlage sinnvoll sein. Die Temperaturmessung in der erwähnten Arbeit von HOLFTER kann damit im Bereich von 20-55°C (Abweichungen bis 1°C) je nach Anspruch an die Präzision der Messung noch Gültigkeit haben. Bei dem in der vorliegenden Arbeit verwendeten Temperaturbereich von mindestens 20-80°C hingegen sind die Abweichungen von 2,3°C zu groß, so daß in dieser Arbeit die quadratische Abhängigkeitsbeziehung berücksichtigt werden mußte.

Um die **Temperaturmessung** unter Einwirkung eines **magnetischen Wechselfeldes** zu untersuchen und somit die Eigen erwärmung des Temperatursensors (Faseroptik/The) durch ein magnetisches Wechselfeld zu prüfen, wurden Messungen *in Luft* durchgeführt. Die Wiederholung des Experiments *in Wasser* sollte zeigen, ob sich die entsprechende Erwärmung des Sensors unter Einfluß eines flüssigen Umgebungsmediums ändert. Unabhängig vom Magnetfeld wurde die *Trägheit* der Temperaturmessung überprüft. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen am **faseroptischen Sensor** zeigten eine geringfügige Erhöhung der Temperatur des Sensors von 0,3°C in *Luft* bei zweimal einer Minute Expositionszeit im Magnetfeld mit einer Unterbrechung von einer Minute (s.Abb.7). Dieser Effekt blieb ungeklärt, da das Magnetfeld aufgrund des Meßprinzips keinen Einfluß auf die Temperaturmessung haben dürfte. Das Meßprinzip beruht auf der temperaturabhängigen Dauer des Nachleuchtens einer fluoreszierenden Substanz am Sensorkopf, die durch einen Lichtimpuls angeregt wird.

Die Wiederholung der Messung in *Wasser* bestätigte, daß diese Erwärmung nicht ausreichte, um im Wasser eine Temperaturänderung festzustellen (s.Abb.9). Die Untersuchung der *Trägheit* der Temperaturmessung durch einen faseroptischen Sensor zeigte eine Verzögerung von mindestens 5s (s.Abb.11). Diese Verzögerung ist darauf zurückzuführen, daß der Sensor herstellerbedingt von einem Plastikschauch umgeben war, welcher einem raschen Wärmeübergang vom umgebenden Medium zum Sensor im Wege stand.

Die Temperaturmessungen mit einem **Thermoelement** unter Einwirkung eines magnetischen Wechselfeldes ergaben in *Luft* eine geringfügige Temperaturerhöhung von  $0,25^{\circ}\text{C}$  (s.Abb.8) und in *Wasser* eine nicht meßbare Temperaturänderung (s.Abb.10). Als Ursache für die geringe Temperaturerhöhung können winzige, in der Lötstelle der beiden Drähte des Thermoelements auftretende Wirbelströme verantwortlich gemacht werden<sup>21</sup>.

In beiden Experimenten fiel jedoch ein plötzlicher Temperaturanstieg beim Einsetzen des Thermoelements in die Magnetspule sowie ein Temperaturabfall beim Herausnehmen auf (s.Abb.8 und 10). Diese zunächst als Ein- und Ausschalteffekte bezeichneten Temperatursprünge können mit dem Aufbau eines Thermoelements erklärt werden. Ein Thermoelement besteht aus zwei elektrischen Leitern verschiedenen Materials, welche an ihren Enden miteinander z.B. durch Lötstellen verbunden sind. Werden erste und zweite Lötstelle in Medien ungleicher Temperatur gebracht (in vorliegender Arbeit Probe und Eiswasser), kommt es zwischen den beiden Metallen zum Aufbau einer Spannung, die mit steigender Temperaturdifferenz zunimmt<sup>22</sup> und so zur Temperaturmessung herangezogen werden kann. Die Kontaktstellen zwischen verschiedenen Metallen können nun außerdem einen Gleichrichtereffekt im Leiterkreis des Thermoelements verursachen. Trotz Verdrillung bilden die beiden Thermoelementdrähte eine kleine Fläche, in der das magnetische Wechselfeld eine Wechselfeldspannung induziert. Durch Gleichrichtung wird ein Bruchteil davon in Gleichspannung umgewandelt und als scheinbare Thermospannung gemessen.

Die Ein- und Ausschalteffekte sind systematische Fehler, die jedoch nur bei sehr niedrigen SAR-Werten relevant und bei geeigneter Auswahl der zur SAR-Bestimmung herangezogenen Meßwerte (zum Beispiel ab zweitem Meßwert unter Einwirkung des Wechselfeldes) ausgeschaltet werden.

Die Untersuchung der *Trägheit* des Thermoelements ergab, daß Temperaturänderungen sehr schnell innerhalb von einer bis maximal zwei Sekunden angezeigt werden. Es waren daher während des Temperaturmeßvorgangs keine wesentlichen Wärmeverluste an die Umgebung zu erwarten. Der in Abb.12 nach der 180.s auffallende flach auslaufende Teil der Temperaturkurve ist auf im kapillaren Ende der Pas-

---

<sup>21</sup> Einer theoretischen Abschätzung nach ist die in der Lötstelle ( $\varnothing=0,2\text{mm}$ ) umgesetzte Leistung  $3\cdot 10^{-7}\text{W}$  und damit vernachlässigbar gering.

<sup>22</sup> basiert auf dem 1821 von Seebeck entdeckten thermoelektrischen Effekt [LIENEWEG 1976]

teurpipette (diente zur besseren Handhabung als Führung des The) verbliebenes warmes Wasser zurückzuführen, welches sich an Luft nur langsam abkühlte.

Aus den Ergebnissen der erfolgten Untersuchungen ist zu schließen, daß beide Meßsysteme (Fo/The) für die Temperaturmessung im Magnetfeld geeignet sind. Bei beiden Temperaturfühlern kam es zu einem leichten Anstieg der Temperatur unter Einwirkung des magnetischen Wechselfeldes in Luft, der aber im Vergleich zu dem auftretenden Temperaturanstieg während der SAR-Messungen vernachlässigbar gering ist. Die Faseroptik hat zusätzlich den Nachteil der größeren Trägheit, während sich bei der Anwendung von Thermoelementen die Ein- und Ausschalteffekte bei sehr niedrigen SAR-Werten als störend erweisen können. Im Gegensatz zur kostspieligen Faseroptik sind die verwendeten Thermoelemente einfach herzustellen und zu reparieren. Außerdem können sie für die Temperaturmessung in zukünftigen In-vivo-Versuchen eingesetzt werden, da der Temperaturfühler fein genug ist, um mittels einer Kanüle in Geweben oder Organen appliziert zu werden. Aufgrund der einfachen Handhabbarkeit und mit Blick auf zukünftige Untersuchungen wurden in dieser Arbeit Thermoelemente zur Temperaturmessung verwandt.

Daß die Temperaturmessung mit Thermoelementen allgemein anerkannt ist, bestätigen de Leeuw et al. [1993] und Chan et al. [1993] durch ihre Arbeiten, welche die Anwendung von Thermoelementen in der SAR-Bestimmung bzw. auf dem Gebiet der magnetischen Erwärmung von Geweben beinhalten.

#### ***4.2 Festlegung einer geeigneten Suspensionsmatrix für Eisenoxidteilchen zur Bestimmung der spezifischen Absorptionsrate (SAR)***

Für die Messung der SAR verschiedener  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ -haltiger Substanzen mußten weitere Vorbereitungen getroffen werden. Um aussagekräftige in-vitro Untersuchungen zu den thermischen Eigenschaften von Eisenoxiden durchführen zu können, wurde eine gleichmäßige Verteilung der Teilchen angestrebt, um eine homogene Wärmeverteilung innerhalb einer Probe zu erreichen. Da HIERGEIST et al. [1999] unterschiedliche SAR-Werte in Abhängigkeit von der Viskosität des umgebenden Mediums fanden, sich Gewebe aber weder der flüssigen noch der festen Zustandsform eindeutig zuordnen lassen, sollte die **Suspensionsmatrix** idealerweise folgende Bedingungen erfüllen:

1. Der Schmelzpunkt ( $T_S$ ) soll  $80^\circ\text{C}$  nicht überschreiten, um einen thermischen Zerfall der Hüllen, welche in einigen Versuchssubstanzen den  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ -Partikel aufgelagert sind, möglichst gering zu halten.
2. Der Erstarrungs- bzw. Gelpunkt ( $T_G$ ) soll zwischen  $40\text{--}45^\circ\text{C}$  liegen mit dem Ziel, praktikable Temperaturbereiche für die SAR-Messungen im Festzustand des Gels zu erhalten.
3. Der Temperaturbereich des Übergangs zwischen den Aggregatzuständen soll schmal sein, um die Zustandsformen der Matrix gut von einander abgrenzen zu können.

In einem ersten Schritt wurde untersucht, ob die vorgenannten Forderungen durch **Gelatine** erfüllt werden. Die Ergebnisse zeigten, daß Gel- und Schmelzpunkt von Gelatine nah beieinander und mit  $15\text{--}18^\circ\text{C}$  zu niedrig liegen. Die zweite Forderung war damit nicht erfüllt. Durch Zusatz von Ethanol bzw. KCL zur Gelatinelösung konnte weder die Lage des Gel- noch des Schmelzpunktes beeinflusst werden. Die Mischung aus einer Gelatine- und Agarlösung brachte ebenfalls keine Lösung des Problems, da sich der Phasenübergang über einen unerwünscht weiten Temperaturbereich von mindestens  $25^\circ\text{C}$  hinzog. Dagegen konnte mit zunehmender Konzentration der reinen Gelatinelösung sowohl die Lage des Gel- als auch des Schmelzpunktes angehoben werden. Dieser Anstieg von  $T_G$  und  $T_S$  ging jedoch mit einer starken Zunahme der Viskosität einher, die zu Inhomogenitäten in der Lösung durch Retention rührbedingter Luftblasen führte. Die Gelatine war deshalb für die Verwendung als Suspensionsmatrix nicht geeignet.

In einem weiteren Schritt wurde **Agar** auf seine Eignung als Suspensionmatrix überprüft. Die experimentellen Ergebnisse der Bestimmung von Gel- und Schmelzpunkt ergaben eine thermische Hysterese von ca.  $40^\circ\text{C}$  zwischen beiden Punkten (s. Abb. 13). Sie ermöglichte SAR-Messungen sowohl in der flüssigen als auch in der festen Zustandsform innerhalb eines weiten Temperaturintervalls.

Die Modifikation der Agarlösung mit KCL [BRAUDO et al. 1991] brachte keine signifikanten Änderungen des Gel- und Schmelzpunktes bzw. unter Zusatz von Ethanol nur eine Senkung beider Punkte. Die durch WATASE et al. [1987] an Agarose gezeigte Anhebung des Gelpunktes durch mehrmaliges Erhitzen und Abkühlen der Lösung konnte für Agar<sup>23</sup> nicht bestätigt werden. Dagegen konnte eine signifikante Erhöhung des Gelpunktes durch Konzentrationserhöhung auf 5% erreicht werden. Die Lösung

---

<sup>23</sup> Agar besteht aus ca. 70% Agarose und aus ca. 30% Agaropektin [Matsushashi 1998]

befand sich bei dieser Konzentration jedoch schon im Sättigungsbereich, so daß die Ausbildung eines homogenen Gels nicht gewährleistet war.

Für diese Arbeit wurde aufgrund der bestehenden Hysterese zwischen  $T_G$  und  $T_S$  2%ige Agarlösung als geeignete Suspensionsmatrix für Untersuchungen thermischer Eigenschaften von Eisenoxidpartikeln ausgewählt. Mit dem Ziel einer verfeinerten Charakterisierung der gefundenen Suspensionsmatrix wurden mittels **Viskositätsmessung** Lage und Schärfe der Phasenübergänge für 2%igen Agar geprüft. Der durch Viskositätsmessung ermittelte Gelierbereich von 36-31°C konnte die Ergebnisse aus den Vorversuchen bestätigen (s.Tab.6 und Abb.13). Der Schmelzbereich erstreckte sich, entgegen den Erwartungen aus den Vorversuchen, über fast das gesamte Erwärmungsintervall. Dieser scheinbare Widerspruch kann durch die Berücksichtigung von folgendem Zusammenhang geklärt werden: Eine Viskositätsminderung ist durch zwei Vorgänge erreichbar:

- Erhöhung der Temperatur insbesondere beim Übergang vom Gel- in den Solzustand
- Einwirken von Scherkräften und dadurch allmähliche Zerstörung der Gelstruktur

Nach der unter 2.2.2. beschriebenen Methode haben offensichtlich die während der Viskositätsmessung wirkenden Scherkräfte ausgereicht, um die Struktur und damit die Stabilität des Gels zu stören, so daß die Viskosität von Beginn an kontinuierlich abnahm. Zusätzlich wurde die Viskosität durch die steigende Temperatur herabgesetzt. Dieser Prozeß machte sich besonders im Bereich ab 71°C bemerkbar, in welchem die Viskosität stärker abnahm. In weiterführenden Versuchen sollte die Viskosität daher an einzelnen Agarproben mit bestimmter konstanter Temperatur gemessen werden. Der stetige sich summierende Einfluß der Scherspannungen würde so vom Einfluß der Temperaturänderung getrennt werden. Die Einwirkung der Scherkräfte würde sich auf den Zeitpunkt einer Messung minimieren.

Als Ergebnis aller genannten Untersuchungen wurde aufgrund der breiten Hysterese 2%ige Agarlösung als Suspensionsmatrix für die Magnetitproben ausgewählt. Im Vergleich zu den vorliegenden Ergebnissen benutzten JORDAN et al. [1993] 2%igen NaCl-haltigen Agar als Suspensionsgrundlage. Der Zusatz von Ionen ist jedoch kritisch zu beurteilen, da Störungen der Temperaturmessung mit Thermoelementen sowie Beeinflussung der SAR-Werte durch Ionenströme nicht auszuschlie-

ßen sind. Zudem können die Ionen die Oberflächenstruktur der Hüllen bzw. der Partikel beeinflussen.

HIERGEIST [1999, persönliche Mitteilung] nutzte in seinen SAR-Messungen Gelatine als Suspensionsgrundlage, welche zwar wegen des niedrigen Schmelzpunktes gut für die Darstellung der SAR-Werte am Phasenübergang von fest zu flüssig geeignet ist, jedoch wie oben erwähnt nicht genügend Raum für Messungen in der festen Zustandsform bietet.

#### **4.3 Bestimmung der spezifischen Wärmekapazität von Agar**

Für eine genaue Bestimmung der SAR ist die **Bestimmung der spezifischen Wärmekapazität** von Agar von Bedeutung, wie dies aus der im Abschnitt 2.4.3. dargestellten Gleichung (8) hervorgeht. Die Wärmekapazität sagt aus, wieviel Wärme erforderlich ist, um die Temperatur von 1g Substanz um 1°C zu erhöhen. Da dieser Wert – wie dies aus dem Beispiel Wasser hervorgeht [ $c_{\text{Eis}}=2,09\text{kJ}/(\text{kg}\cdot\text{K})$ ,  $c_{\text{H}_2\text{O}}=4,19\text{kJ}/(\text{kg}\cdot\text{K})$ ; FORMELN UND TABELLEN 1993] – in Abhängigkeit vom Aggregatzustand stark variieren kann, wurde die spezifische Wärme sowohl für die flüssige als auch feste Zustandsform ermittelt. In diesem Zusammenhang wurde zunächst der Wasserwert der Versuchsanordnung ermittelt. Er entspricht der Wärmemenge, die zur Temperaturerhöhung der Apparatur um 1°C nötig ist. Dieser Teilschritt fand in keiner anderen der eingesehenen Arbeiten Erwähnung. Man muß deshalb von der Vernachlässigung des Wasserwertes ausgehen, wie dies zum Beispiel aus der in einer Arbeit von CHIN et al. [1990] für die Bestimmung der spezifischen Wärme angegebenen Gleichung zu entnehmen ist.

Bei der Bestimmung der spezifischen Wärmekapazität traten zunächst starke Streuungen der erhaltenen Meßwerte auf. Nachdem kein grundsätzlicher Fehler in der Versuchsanordnung gefunden werden konnte, fand sich bei MATSUHASHI [1998] ein Hinweis, daß Agar erst nach einer bestimmten Lösungsvorschrift seine vollen Geleigenschaften ausbildet. Diese Tatsache hat offensichtlich auch auf die Wärmekapazität des Agars Einfluß, da nach Einhaltung der unter 2.2.3. festgelegten Rezeptur eine wesentlich kleinere Streuung der Meßwerte gefunden wurde. Unter Berücksichtigung der vorgenannten Zusammenhänge konnten die für die SAR-Messungen benötigten Angaben über die spezifische Wärme von Agar dadurch sowohl für die flüssige ( $4,13\pm0,013\text{kJ}/(\text{kg}\cdot\text{K})$ ) als auch für die feste ( $4,061\pm0,007\text{kJ}/(\text{kg}\cdot\text{K})$ ) Zustandsform ermittelt werden. Die spezifische Wärmekapazi-

tät von Agar ist in der Größenordnung dem Wert von Wasser vergleichbar. Aufgrund des Anteils an Agar (2%Agar+98%Wasser) und den durch die Gelierung anderen Stoffeigenschaften liegt die spezifische Wärmekapazität von Agar aber wie erwartet unter dem Wert von Wasser. Vergleichend zu diesen Werten haben KATO et al. [1986] die spezifische Wärme von NaCl-haltigem 4%igen Agar auf  $1,00 \pm 0,03$  kcal/(kg·°C) (entsprechen  $4,186 \pm 0,13$  kJ/(kg·K)) bestimmt, welcher dem Wert von Wasser entspricht. In der erwähnten Arbeit von CHIN et al. (1990) hingegen fand sich eine überraschend hohe Angabe von  $4,44$  kJ/(kg·°C) für ein dicht gepacktes Gemisch aus Agarkugeln (3%ig,  $\varnothing$  0,3-3,6mm) und 10%igem Propanol. Während KATO et al. [1986] keine Angaben über die Methode der Bestimmung der spezifischen Wärme machten, wandten CHIN et al. [1990] einen ähnlichen Versuchsaufbau wie in der vorliegenden Arbeit an. Aus der angegebenen Gleichung ist jedoch zu entnehmen, daß der Wasserwert der Apparatur offensichtlich nicht berücksichtigt wurde, was zu dem angegebenen hohen Wert der Wärmekapazität geführt haben könnte.

#### **4.4 Bestimmung der Spezifische Absorptionsrate (SAR) ausgewählter Eisen-oxidproben**

In einem vorbereitenden Experiment für die SAR-Messungen wurde in Abhängigkeit vom **Expositionsort** das Magnetfeld **innerhalb der Magnetspule** vermessen, da die Höhe der SAR sowohl von Frequenz als auch Amplitude des angelegten Wechselfeldes abhängt. Die als Analoggröße für die Feldstärke der Magnetspule gemessene Induktionsspannung einer Pick-up-Spule gab Aufschluß über Homogenität und Profil des Magnetfeldes. Das Ergebnis zeigte eine gleichbleibende Induktionsspannung und damit ein homogenes Magnetfeld von 2cm Durchmesser im Zentrum der Magnetspule. In Richtung zur Peripherie der Magnetfeldspule nahm die Spannung stark zu. Dieses Ergebnis hat nicht nur für die richtige Positionierung der zu untersuchenden Proben in der Spule Bedeutung, sondern ist auch für eine spätere klinische Anwendung relevant. Beispielsweise würde bei Tumoren der Mamma mit sonst gleichen Eigenschaften und einem derartigen jeweils gleich starken therapeutischen Magnetfeld ein Karzinom in der Peripherie der Mamma eine stärkere Gewebeerhitzung erfahren als ein im Zentrum der Mamma gelegener Tumor. Selbst bei technisch einwandfreier Fokussierung des Magnetfeldes auf den Tumor ist dieses Problem zu berücksichtigen. Bei Überschreitung des Zeitpunktes der selektiven Anreicherung verteilen sich die  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ -Partikel auch im angrenzenden gesunden Gewebe, wodurch bei entsprechend inhomogenem Magnetfeld unter Umständen kleinere



Mengen an Magnetitpartikeln ausreichen, um die gleiche schädigende Temperatur wie im Tumor zu erreichen.

Der Bestimmung des **Magnetitanteils** pro Volumen Ferrofluid ging die Wägung des Ferrofluids voraus. Die dabei ermittelten Standardabweichungen der Einzelmessungen waren größer, als es die Meßgenauigkeit der Waage vermuten ließ. Offensichtlich waren in den entnommenen Proben jeweils unterschiedliche Magnetitmassen enthalten, was durch die vom Hersteller vorgenommene Suspendierung der  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ -Partikel nicht vollkommen unterbunden werden konnte. Der Berechnung des Magnetitanteils pro Volumen Ferrofluid liegt die Annahme zugrunde, daß das Gewicht der Partikelhüllen um ein Vielfaches kleiner ist als das der Magnetitteilchen selbst. Tatsächlich ist aber davon auszugehen, daß ein Teil der als  $m_{\text{Ma}}$  bestimmten Masse auf die Partikelhüllen entfällt. Das bedeutet, daß die der späteren SAR-Berechnung (s. Gleichung 9) zugrunde gelegte Magnetitmasse  $m_{\text{Ma}}$  real kleiner und die spezifische Absorptionsrate der einzelnen Ferrofluide noch größer ist. Da jedoch ein Verfahren zur hinreichend genauen Bestimmung des Hüllenanteils an der Gesamtmasse des Ferrofluids noch nicht etabliert ist und diese Tatsache in noch keiner Literatur Berücksichtigung fand, bleiben alle Größenabschätzungen spekulativ.

Die Untersuchungen thermorelevanter Parameter in Vorbereitung der SAR-Messungen wurden mit der Bestimmung des Massenanteils an Magnetit in Ferrofluiden abgeschlossen. Zu den Optimierungsarbeiten gehörte die Auswahl von Thermoelementen als geeignetes Temperaturmeßverfahren und deren Kalibrierung. Als experimentell relevante Parameter zur Bestimmung der SAR wurden Gel- und Schmelzbereich der als Suspensionsmatrix ausgewählten 2%igen Agarlösung charakterisiert sowie die spezifische Wärmekapazität für die flüssige als auch feste Zustandsform bestimmt.

Auf der Grundlage dieser Ergebnisse konnte die **Bestimmung der SAR** verschiedener Magnetitpulver und Ferrofluide durchgeführt werden.

Unter den verwendeten **Magnetitpulvern** (Proben A1-5) fällt die Probe A4 durch hohe SAR-Werte auf (bis 74W/g). Sie bestätigte die von HIERGEIST et al. [1999] unter der Bezeichnung sample typ B [HIERGEIST 1999, persönliche Mitteilung] veröffentlichten Ergebnisse. Als Grundlage dieser hohen Leistungsverluste kann das Modell der Wandverschiebungen in Multidomänenteilchen herangezogen werden. Zu dieser Teilchengruppe gehören ferromagnetische Partikel mit einem Durchmesser größer als 50-100nm [BUTLER et al. 1975]. In jedem Partikel finden sich verschiedene Areale

(Domänen) mit unterschiedlichen Magnetisierungsrichtungen. Durch Einwirkung eines magnetischen Wechselfeldes kommt es zu Bewegungen der Domänenwände und dadurch zur Erwärmung der Teilchen. Unterstützt wird diese Hypothese der Erwärmung der Probe A4 durch die Beziehung  $p \sim H^3$  zwischen den Leistungsverlusten ( $p$ ) und der Amplitude des Magnetfeldes ( $H$ ) in Multidomänenteilchen, die sich aus der Theorie der Wandverschiebungsverluste bei kleiner Magnetfeldamplitude ergibt und von HIERGEIST et al. [1999] bestätigt wurde. Die SAR-Werte der Proben A1-3 sind mit 4-7W/g sehr niedrig.

In weiteren Versuchen wurde die Teilchengröße bzw. die Größe der Kornaggregate der  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ -Proben verändert. An der Probe A4 waren erneut die größten Effekte zu beobachten. Nach 300h Mahlbehandlung in einer Kugelmühle (entspricht Probe A5), bei welcher es sehr wahrscheinlich ist, daß die  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ -Partikel zerkleinert wurden, fiel die SAR der Substanz auf die Werte der anderen Magnetitpulver (4-7W/g) ab. Diese Beobachtung kann zum einen durch Verlust von Domänenwänden und damit durch geringere Wärmeentwicklung aufgrund von Wandverschiebungen erklärt werden. Zum anderen steigt durch die mechanische Beanspruchung die Koerzitivfeldstärke<sup>24</sup> der Teilchen [HEIDER et al. 1987]. Für den Fall, daß diese Koerzitivfeldstärke größer ist als die verwendete Feldamplitude, werden die Verluste innerhalb der Substanz wieder kleiner. Die Gültigkeit dieser Modelle muß jedoch noch durch weitere Untersuchungen bestätigt werden. Am Beispiel der Probe A1 ist die durchschnittliche Größe der Kornaggregate durch Sieben herabgesetzt worden (entspricht Probe A2) . Hier kam es im Gegensatz zur Probe A4 zu einem leichten Anstieg (um ca.2W/g) der SAR. Es ist jedoch in weiteren Experimenten zu klären, ob diese Tendenz auch außerhalb der Meßgenauigkeit Bedeutung hat.

Ein weiteres Ergebnis der SAR-Messungen ist die Abhängigkeit der SAR-Werte von den umgebenden Medien bzw. deren Viskosität. Dieser Effekt wird an Probe A4 mit einer SAR von 74 W/g in Aqua dest., 51 W/g in flüssigem Agar und 7,5 W/g in festem Agar am deutlichsten. Eine mögliche Erklärung ist im Modell der Teilchenrotation zu finden. Dieses Modell beschreibt die Wärmeentwicklung durch visköse Verluste (Reibungsverluste), die durch Drehung bzw. Schwingung der Teilchen in dem sie umgebenden Medium verursacht werden. Unter zugrunde legen diesen Modells wird die zukünftige klinische Anwendung der Probe A4 in Geweben interessant, da der zu erwartende SAR-Wert zwischen den beiden „Extremen“ 7,5W/g und 74W/g

---

<sup>24</sup>Feldstärke die notwendig ist, die Ausrichtung der Molekularmagnete rückgängig zu machen.

liegen wird. Tumorgewebe ist in der Regel sehr fest, so daß eine Gewebserwärmung im Sinne einer niedrigen SAR zu erwarten ist. Liegt im Tumorinneren bereits eine zentrale Nekrose vor, kann man aufgrund des sehr weichen Gewebes von einer starken Wärmeentwicklung ausgehen. Grundsätzlich ist denkbar, daß sich die Magnetite nach der Anreicherungszeit im Tumor in angrenzenden Geweben verteilen. Hängen die SAR-Werte des angewendeten Magnetits von der Konsistenz des umgebenden Mediums ab, ist die Wärmeentwicklung in den benachbarten Geweben mit unterschiedlicher Festigkeit nur schwer einzuschätzen. Vermutlich sind Magnetite, deren SAR-Werte nicht oder nur wenig von der Konsistenz der Umgebung abhängen, deshalb für den klinischen Gebrauch besser geeignet. Diese Überlegung bedarf aber noch der ausführlichen Überprüfung in weiteren Studien.

Bei den anderen untersuchten Magnetitpulvern (Proben A1-3 und 5) ließen sich keine deutlichen Unterschiede bezüglich des umgebenden Mediums feststellen. Das kann an den geringen SAR-Werten liegen, für die zum Nachweis genannter Tendenzen ein wesentlich feineres Meßverfahren entwickelt und verwendet werden muß.

Im Hinblick auf eine spätere klinische Anwendung in Verfahren der Thermoablation bleibt von den untersuchten Magnetitpulvern jedoch die Probe A4 aufgrund der hohen SAR die Substanz erster Wahl. JORDAN [1993] bestimmte ebenfalls SAR-Werte verschiedener Magnetitpulver (andere Hersteller). Die Ergebnisse seiner Messungen an Multidomänenteilchen liegen ebenfalls innerhalb eines Bereiches zwischen 3-70 W/g. Zu bemerken ist jedoch, daß SAR-Werte größer als 10W/g nicht mit Magnetit sondern mit Ni-Zn-Ferrit erhalten wurden. Zudem arbeitete Jordan mit anderen teilweise verschiedenen Feldstärken (bis 10kA/m) und Feldfrequenzen (bis 100 MHz). Die SAR-Werte seiner untersuchten Subdomänenpartikel erreichen mit größer werdendem Magnetfeld noch höhere Werte. Allerdings waren die Magnetitteilchen allein in einer festen Agarmatrix suspendiert, so daß kein Vergleich bezüglich der Viskosität des umgebenden Mediums gemacht werden kann.

Im Gegensatz zu den Magnetitpulvern zeigten die untersuchten **Ferrofluide** (Proben B1-4) mit 28-93 W/g ein breiteres Leistungsspektrum. Bei diesen Substanzen handelte es sich um ummantelte (engl.:coated)  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ -Partikel in der Größenordnung bis zu 50nm Kerngröße [BUTLER et al. 1975]. Die Probe B1 erwies sich mit 73-93 W/g als die leistungsfähigste. Auffällig war hier wie bei einem Teil der anderen untersuchten Ferrofluide eine größere Streuung der SAR-Werte in flüssigem Agar im Vergleich zu den relativ stabilen Werten in Aqua dest. und in festem Agar. Eine in-

homogene Verteilung der Teilchen konnte nicht die alleinige Ursache sein, da die Streuung der Messungen im festen Agar wesentlich geringer war. Die Schwankungen sind wahrscheinlich auch auf den Vorgang des Rührens zurückzuführen, da hierbei mitunter Temperaturschwankungen während der Messungen beobachtet wurden. Möglich ist, daß es am Rand des Reagenzglases bereits zu einer Abkühlung der Probe gekommen war, so daß der Temperatursensor hypothetisch mitunter Kontakt zu den etwas kühleren Schichten der Peripherie hatte.

Als Leistungsträger zukünftiger Anwendungen in Verfahren der Thermoablation ist von den untersuchten Ferrofluiden die Probe B1 mit ihren hohen SAR-Werten zu empfehlen. Begünstigend ist ihre gegenüber den anderen Ferrofluiden vergleichsweise hohe Dichte von 1,216g/ml, so daß die Gesamtmenge der zukünftig eventuell zu injizierenden Substanz relativ klein bleiben kann. JORDAN [1993] untersuchte neben Magnetitpulvern auch Ferrofluide. Die SAR-Werte dieser magnetischen Flüssigkeiten ermittelte er sowohl suspendiert in Glycerin als auch in Wasser. Eine Abhängigkeit der SAR-Werte vom umgebenden Medium konnte er jedoch nur für eine der nicht ummantelten Substanzen zeigen. CHAN et al. [1993] untersuchten vorwiegend Singledomainenpartikel in physiologischer Kochsalzlösung und fanden, daß das Verhalten dieser Teilchen stark von deren Ummantelung abhängt.

Unter Berücksichtigung beeinflussender Parameter wie der Zustandsform des umgebenden Mediums – in diesem Fall Wasser, Flüssig- und Festagar – sowie dessen spezifischer Wärmekapazität, konnte die spezifische Absorptionrate (SAR) verschiedener Magnetitpulver und Ferrofluide bestimmt werden. Die Fehlerbetrachtung der SAR-Werte auf der Basis der Meßgenauigkeit und des Fehlerfortpflanzungsgesetzes unter Einbeziehung aller variablen Größen ergab, daß der relative Fehler der ermittelten SAR-Werte 30% betragen kann. Die in der vorliegenden Arbeit und in der Literatur angegebenen Absolutwerte der SAR sollten deshalb nicht überbewertet werden. Sie ermöglichen aber eine deutliche Einschätzung der Leistungsfähigkeit der untersuchten Substanzen.

Von den in dieser Arbeit untersuchten Substanzen scheinen das Magnetitpulver Probe A4 sowie das Ferrofluid Probe B1 aufgrund sehr hoher SAR-Werte besonders gut für eine mögliche klinische Anwendung geeignet zu sein. Zu überprüfen ist, ob durch die Wirkung des Magnetwechselfeldes ein zweiter therapeutischer Effekt durch

Embolisation<sup>25</sup> der tumorzuführenden Gefäße auftritt. Untersuchungen, welche Parameter einer magnetithaltigen Flüssigkeit einen Gefäßverschluß beeinflussen, sind durch SHENG et al. [1999] veröffentlicht, während BARRY et al. [1981] die Embolisation mittels ferromagnetische Partikel in vivo schon erfolgreich an den Nieren von Hunden durchführten.

Ob für eine zukünftige thermoablative Therapie besser Magnetitpulver oder coated/uncoated Ferrofluide in der Praxis zur Anwendung kommen, muß in gewebephysiologischen Untersuchungen geprüft werden. Diese sollten Aufschluß über die Verträglichkeit einschließlich der Toxizität, über die Wechselwirkungen der Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-Partikel mit dem Gewebe, die Möglichkeit der Phagozytose bzw. Anheftung der Teilchen an Gewebestrukturen (aufgrund elektrostatischer Wechselwirkungen zwischen der Oberfläche von Zellmembranen und vorrangig den ummantelten Partikeln) sowie den Verbleib der Partikel im Gewebe bzw. deren Elimination geben.

---

<sup>25</sup> Embolisation = künstlicher Verschluß von Blutgefäßen

## 5 Zusammenfassung

Neben vielfältigen anderen Möglichkeiten der künstlichen Erwärmung von Geweben gewinnt der Einsatz magnetischer Wechselfelder an Bedeutung. Auf der Grundlage der Erfahrungen in der MRT-gestützten selektiven Kontrastmittelanreicherung zur Darstellung von Mammakarzinomen ist langfristig vorgesehen, Eisenoxide zu verabreichen. Die Mamma wird anschließend einem magnetischen Wechselfeld ausgesetzt, so daß es aufgrund der Leistungsverluste der ferromagnetischen Partikel zur selektiven Erwärmung und damit zur Schädigung des Tumors kommt. Obwohl medizinische und biologische Aspekte dieses Zieles bereits in zahlreichen Arbeiten behandelt worden sind, stand die Untersuchung der physikalischen Parameter verwendeter Eisenoxide bisher im Hintergrund. Ziel dieser Arbeit war es deshalb, einige ausgewählte Substanzen durch die Bestimmung der Spezifischen Absorptionsrate (SAR) zu charakterisieren. Besonderes Augenmerk wurde hierbei auf die Abhängigkeit der SAR vom Aggregatzustand des umgebenden Mediums gelegt.

In Vorbereitung auf die SAR-Messungen wurde sowohl die Methode der Temperaturmessung mit faseroptischem Sensor als auch die mit Thermoelementen auf ihre Eignung für Messungen im magnetisches Wechselfeld überprüft. Nach dem Vergleich beider Methoden wurde die Temperaturmessung mit Thermoelementen für die nachfolgenden Versuche ausgewählt.

Als Suspensionsgrundlage für die zur Anwendung kommenden Magnetitteilchen kam eine 2%ige Agarlösung zum Einsatz, welche sich insbesondere durch die breite Hysterese zwischen Gel- und Schmelzpunkt für Messungen im flüssigen wie festen Aggregatzustand eignete. Die spezifische Wärmekapazität von Agar (2%) wurde auf 4,13 kJ/(kg·K) für die flüssige und 4,06 kJ/(kg·K) für die feste Zustandsform bestimmt.

Die SAR-Werte der magnetithaltigen Substanzen wurden sowohl in Aqua dest. als auch in flüssigem und festem Agar bestimmt. Unter den Magnetitpulvern zeichnete sich die Probe A4 (7-74W/g) durch hohe SAR-Werte aus. Nur diese Substanz zeigte eine deutliche Abnahme der SAR-Werte mit zunehmender Viskosität des Suspensionsmediums. Sie erreichte in Aqua dest. ihren Maximalwert und ergab in festem Agar nur ein Zehntel dieses Wertes. Dieses Ergebnis kann auf unterschiedliche Mechanismen der Wärmeentwicklung durch Magnetfelder zurückgeführt werden und

bildet eine experimentelle Grundlage für die theoretische Behandlung dieser Mechanismen.

Im Gegensatz zu den Magnetitpulvern zeigten die untersuchten Ferrofluide ein größeres Leistungsspektrum. Unter ihnen ragte die Probe B1 mit sehr hohen SAR-Werten (73-93W/g) in allen drei Suspensionsmedien heraus. Obwohl die Ergebnisse zwischen den Messungen in den verschiedenen Medien variierten, konnte jedoch keine eindeutige Aussage über die Tendenz, in welcher Weise die SAR-Werte von der Viskosität der Suspensionmatrix abhängen, gemacht werden.

Ausgehend von diesen Ergebnissen sind die Probe A4 und die Probe B1 aufgrund der hohen SAR-Werte für eine spätere klinische Anwendung am besten geeignet und können weiteren Untersuchungen zugeführt werden.

## 6 Anhang

| Proben-Nr. | Interne/Firmen-bezeichnung | Art    | Hülle   | Größe <sup>26</sup> [nm] | Firma                    | Form         |
|------------|----------------------------|--------|---|--------------------------|--------------------------|--------------|
| A1         | Mi1                        | Pulver | keine   | 80                       | ⊗                        | —            |
| A2         | Mi1 <sup>a</sup>           | Pulver | Keine   | (Probe A1 gesiebt)       | ⊗                        | —            |
| A3         | Mi2                        | Pulver | keine   | 50-100 <sup>27</sup>     | ⊗                        | quaderförmig |
| A4         | Her                        | Pulver | keine   | >350                     | Heraeus, Hanau           | gebrochen    |
| A5         | Her300                     | Pulver | keine   | 100                      | Heraeus, Hanau           | gebrochen    |
| B1         | EMG 705                    | Fluid* | organische Hülle mit anorganischem Surfactant | 10                       | Ferrofluidics, Nürtingen | sphäroid     |
| B2         | MKG 1400                   | Fluid* | Stärke  | 200                      | Chemicell, Berlin        | sphäroid     |
| B3         | MKD 1400                   | Fluid* | Stärke  | 280                      | Chemicell, Berlin        | sphäroid     |
| B4         | M332                       | Fluid* | Stärke  | 125                      | Chemicell, Berlin        | sphäroid     |

⊗ Hersteller möchte nicht genannt werden

\*Suspensionsmatrix ist Aqua dest.

a=Probe A1 gesiebt

<sup>26</sup> entspricht dem Durchmesser aus Magnetitkern und Hülle; Bestimmung durch dynamic light scattering; Herstellerangaben

<sup>27</sup> Größenbestimmung erfolgte durch Rasterelektronenmikroskopie [HERGT 1999, persönliche Mitteilung]



## 7 Bibliographie

ARDENNE, M. v. (1994). Principles and concept 1993 of the Systemic Cancer Multistep Therapy (sCMT). Extreme whole-body hyperthermia using the infrared- A technique IRATHERM 2000--selectiv thermosensitisation by hyperglycemia--circulatory back-up by adapted hyperoxemia. *Strahlenther.Onkol.* **170**, 581-589.

BARRY, J. W., BOOKSTEIN, J. J.; ALKSNE, J. A. (1981) Ferromagnetic Embolization. *Radiology* **138**, 341-349

BRAUDO, E. E., MURATALIEVA, I. R., PLASHCHINA, I. G., TOLSTOGUZOV, V. B., & MARKOVICH, I. S. (1991). Studies on the Mechanisms of gelation of kappa-carrageenan and agarose. *Colloid & Polymer Science* **269**, 1148-1156.

BRAUN, M., ZUMBE, J., KORTE, D., SOLLEDER, G., HEIDENREICH, A., & ENGELMANN, U. (1998) Transurethral needle ablation of the prostate: An alternative minimally invasive therapeutic concept in the treatment of benign prostate hyperplasia. *Urologia-Internationalis* **61**, 104-110.

BURTON, C., HILL, M., & WALKER, A. E. (1971). The RF Thermoseed - A Thermally Self-Regulating Implant for the Production of Brain Lesions. *IEEE Transactions on Bio-Medical Engineering* **18**, 104-109.

BUTLER, R. F. & BANERJEE, S. K. (1975). Theoretical single-domain grain size range in magnetite and titanomagnetite. *Geophys.Res.* **80**, 4049-4058.

CHAN, D. C. F., KIRPOTIN, D. B., & BUNN, P. A. (1993). Synthesis and evaluation of colloid magnetic iron oxides for the site-specific radiofrequency-induced hyperthermia of cancer. *journal of magnetism and magnetic materials* **122**, 374-378.

CHIN, R. B., MADSEN, E. L., JADVAR, H., WU, X. K., & FRANK, G. R. (1990). A reusable perfusion supporting tissue-mimicking material for ultrasound hyperthermia phantoms. *Medical Physics* **17**, 380-390.

DIETZEL, F. (1975). *Tumor und Temperatur: aktuelle Probleme bei der Anwendung thermischer Verfahren in Onkologie und Strahlentherapie* Urban und Schwarzenberg, München u.a.

DUNNE, C. (1990). *Buddha und Jesus - Gespräche*, Kaiser Taschenbücher, München; S.48-49

FORMELN UND TABELLEN (1993). *für die Sekundarstufen I und II*, 3 ed., paetec Gesellschaft für Bildung und Technik mbH, Berlin; S.14 und S.55

GILCHRIST, R. K., MEDAL, R., SHOREY, W. D., HANSELMAN, R. C., PARROT, J. C., & TAYLOR, C. B. (1957). Selective inductive heating of lymph nodes. *Annals of Surgery* **140**, 596-606.

GILCHRIST, R. K., SHOREY, W. D., HANSELMAN, R. C., PEYSIER, F. A. D., YANG, J., & MEDAL, R. (1965). Effects of Electromagnetic Heating on Internal Viscera: A Preliminary to the Treatment of Human Tumors. *Annals of Surgery* **161**, 890-896.

GOLDBERG, S. N., GAZELLE, G. S., COMPTON, C. C., MUELLER, P. R., & MCLLOUD, T. C. (1996). Radio-Frequency Tissue Ablation of VX2 Tumor Nodules in the Rabbit Lung. *Acad Radiol* **3**, 929-935.

GORDON, R. T., HINES, J. R., GORDON, D., & ESTES, W. (1979). A Biophysical Approach To Cancer Treatment Via Intracellular Temperature And Biophysical Alterations. *Medical Hypotheses* **5**, 83-102.

GRIMSEHL (1954). Spezifische Wärme in *Lehrbuch der Physik*, 15 ed., B.G.Teubner Verlagsgesellschaft, Leipzig; S.364-369

HAHN, G. H. (1982). Introduction - Historical and General Comments. In *Hyperthermia and Cancer*, ed. Hahn G.H. Plenum Press, New York, S.1-5

HEIDER, F., DUNLOP, D. J., & SUGIURA, N. (1987). Magnetic Properties of Hydrothermally Recrystallized Magnetite Crystals. *Science* **236**, 1287-1290.

HENNING, F., Auswertung der Beobachtungen in *Praktische Physik* (1943) Bd.1, 18. ed., Hrsg. Kohlrausch, F., B.G.Teubner Verlag, Leipzig, Berlin; S.11-23

HERGT, R., ANDRÄ, W., CG.D`AMBLY, HILGER, I., KAISER, W. A., & SCHMIDT, H. G. (1998). Physical Limits of Hyperthermia Using Magnetite Fine Particles. *IEEE Transactions of Magnetism* **34**, 3745-3754.

HERGT, R., (1999) persönliche Mitteilung, Institut für Physikalische Hochtechnologie (IPHT), Winzerlaer Str.10, 07745 Jena

HIERGEIST, R., ANDRÄ, W., BUSKE N., HERGT, R., HILGER, I., RICHTER, U., & KAISER, W.A. (1999). Application of magnetite ferrofluids for hyperthermia. *journal of magnetism and magnetic materials* **201**, 420-422.

HIERGEIST, R. (1999) persönliche Mitteilung, Institut für Physikalische Hochtechnologie (IPHT), Winzerlaer Str.10, 07745 Jena

HILL, C. R. & HAAR, G. R. (1995). High intensity focused ultrasound-potential for cancer treatment. *The British Journal of Radiology* **68**, 1296-1303.

HOFMANN, E. (1996). Enzyme und Proteine, die die Faltung von Polypeptidketten in der Zelle beeinflussen in *Medizinische Biochemie, systematisch*, 1 ed., Uni-Med Verlag AG, Lorch; S.55-57.

HOLFTER, U. & BÄHRING, R. (1996) Wirkstofffreigabe durch magnetische Erwärmung in Kapseln für den Magen-Darm-Trakt (Auszug aus einem ABM-Bericht, unveröffentlichte Arbeit)

JORDAN, A., WUST, P., FÄHLING, H., JOHNS, W., HINZ, A., & FELIX, R. (1993). Inductive heating of ferrimagnetic particles and magnetic fluids: physical evaluation of their potential for hyperthermia. *Int.J.Hyperthermia* **9**, 51-68.

JORDAN, A. (1993) *Magnetfeld-Ferrit-Hyperthermie (MFH) Physikalische und biologische Untersuchungen zur Evaluation von Magnetflüssigkeiten für die Behandlung maligner Geschwülste* Dissertation, Freie Universität Berlin, Fachbereich Biologie

JORDAN, A., SCHOLZ, R., WUST, P., FÄHLING, H., & FELIX, R. (1999). Magnetic fluid hyperthermia (MFH): Cancer treatment with AC magnetic field induced excitation of bio-compatible superparamagnetic nanoparticles. *journal of magnetism and magnetic materials* **201**, 413-419.

JOURNÉE-DE KORVER, J. G., OOSTERHUIS, J. A., & VRENSSEN, G. F. J. M. (1995). Light and Electron microscopic findings on experimental melanomas after hyperthermia at 50°C. *Melanoma Research* **5**, 393-402.

KAISER, W. A., MITTELMEIER, O. (1992). MR-Mammographie bei Risikopatientinnen. *Fortschr. Röntgenstr.* **156.6**, 576-581

KAISER, W. A., DIETRICH, K., REISER, M., & KREBS, D. (1993). Moderne Diagnostik der Mamma. *Geburtsh.u.Frauenheilk.* **53**, 1-14.

KATO, H., HIRAOKA, M., & ISHIDA, T. (1986). An agar phantom for hyperthermia. *Medical Physics* **13**, 396-398.

LANCASTER, C., TOI, A., & TRACHTENBERG, J. (1999). Interstitial microwave thermoablation for localized prostate cancer. *Urology* **53**, 828-831.

LANDOLT & BÖRNSTEIN - Neue Serie (1970). *Zahlenwerte und Funktionen aus Physik, Chemie, Astronomie, Geophysik, Technik*, Bd.III,4b, Springer-Verlag, Berlin u.a.; S.65

LARSON, T. R., BLUTE, M. L., BRUSKEWITZ, R. C., MAYER, R. D., UGARTE, R. R., & UTZ, W. J. (1998). A high-efficiency microwave thermoablation system for the treatment of benign prostatic hyperplasia: Results of a randomized, sham-controlled, prospective, double-blind, multicenter clinical trial. *Urology* **51**, 731-742.

LEEuw, A. A. C. D., CREZEE, J., & LAGENDIJK, J. J. W. (1993). Temperature and SAR measurements in deep-body hyperthermia with thermocouple thermometry. *Int.J.Hyperthermia* **9**, 685-697.

LIENEWEG, F. (1976). Elektrische Thermometer in *Handbuch der Technischen Temperaturmessung*, Verlag Vieweg, Braunschweig; S.52-105

LUDERER, A. A., BORRELLI, N. F., PANZARINO, J. N., MANSFIELD, R., HESS, D. M., & BARNETT, E. H. (1983). Glas-Ceramic-mediated, magnetic-field-induced localized hyperthermia: response of a murine mammary carcinoma. *Radiation Res.* **94**, 190-198.

MADERSBACHER, S., GLOBL, M., KRAMER, G., DIRNHOFER, S., STEINER, G. E., & MARBERGER, M. (1998). Regulation of heat shock protein 27 expression of prostatic cells in response to heat treatment. *Prostate* **37**, 174-181.

MATSUHASHI, T. (1998). Agar in *Polysaccharides, Structural Diversity and Functional versatility*, ed. S.Dumitriu, Marcel Dekker mc., New York; S.336-375.

MEDAL, R., SHOREY, W., GILCHRIST, R. K., BARKER, W., & HANSELMAN, R. (1959). Controlled Radio-Frequency Generator for Production of Localized Heat in Intact Animal. *The Surgical Research* **79**, 427-431.

MITSUMORI, M., HIRAOKA, M., SHIBATA, T., OKUNO, Y., NAGATA, Y., NISHIMURA, Y., ABE, M., HASEGAWA, M., NAGAE, H., & EBISAWA, Y. (1996). Targeted Hyperthermia using Dextran Magnetite Complex: A new Treatment Modality for Liver Tumors. *Hepato Gastroenterology* **43**, 1431-1437.

MOSER, H. Spezifische Wärme in *Praktische Physik* (1943) Bd.1, 18. ed., Hrsg. Kohlrausch, F., B.G.Teubner Verlag, Leipzig, Berlin; S.254-260

PANTAZIS, P., HAN, Z., & WYCHE, J. (1999). Schedule-dependent efficiency of thermochemotherapy in vitro with etoposide and heating at 43 degrees C. *Anticancer res* **19**, 995-998.

PESCHKE, P., HEIMBURG, S., WOLBER, G., ZUNA, I., & HAHN, E. W. (1998). Improved therapeutic response by distinct timing of multiple heat treatments during interstitial radiation in the Dunning R3327 prostate tumor model. *Cancer Res Clin Oncol* **124**, 172-178.

RAND, R. W., SNOW, H. D., ELLIOTT, D. G., & SNYDER, M. (1981). Thermomagnetic Surgery for Cancer. *Applied Biochemistry and Biotechnology* **6**, 265-272.

ROGGAN, A., BEUTHAN, J., SCHRÜNDER, S., & MÜLLER, G. (1999). Diagnostik und Therapie mit dem Laser. *Physikalische Blätter* **55**, 25-30.

SHENG, R.; FLORES, G. A., LIU, J., (1999). In vitro investigation of a novel cancer therapeutic method using embolizing properties of magnetorheological fluids. *Journal of Magnetism and Materials* **194**, 167-175

SIMON, E. Wärmehaushalt und Temperaturregung in *Physiologie des Menschen* (1997) 27 ed., Hrsg. Schmidt & Thews., Springer Verlag, Berlin u.a., S.649-670.

SOLBIATI, L., IERACE, T., GOLDBERG, S. N., SIRONI, S., LIVRAGHI, T., FIOCCA, R., SERVADIO, G., RIZZATTO, G., MUELLER, P. R., DEL MASCHINO, A., & GAZELLE, G. S. (1997). Percutaneous US-guided Radio-Frequency Tissue Ablation of Liver Metastases: Treatment and Follow-up in 16 Patients. *Interventional Radiology* **202**, 195-203.

STEINHAUSEN, D. (1994). Evaluation of systemic tolerance of 42.0 degrees C infrared-A whole-body hyperthermia in combination with hyperglycemia and hyperoxemia. A Phase-1 study. *Strahlenther.Onkol.* **170**, 322-334.

STUCKLSCHWEIGER, G., SCHAD, K. A., HANDL-ZELLER, L., LEITNER, H., POIER, E., & HACKL, A. (1991). Interstitial Ir-192 afterloading therapy with sequential warm-water hyperthermia. *Strahlenther.Onkol.* **167**, 98-104.

WATASE, M. & NISHINARI, K. (1987). Dynamic viscoelasticity and anomalous thermal behaviour of concentrated agarose gels. *Makromol.Chem.* **188**, 1177-1186.

WEISCHEDEL, U. (1987). Wirkungssteigerung der Strahlentherapie maligner Tumoren: Hyperthermie in *Wirkungssteigerung der Strahlentherapie maligner Tumoren*, ed. Karl zum Winkel, Springer-Verlag, Berlin u.a., S.176-184..

WUST, P., FELIX, R., & DEUFLHARD, P. (1999) Künstliches Fieber gegen Krebs. *Spektrum der Wissenschaft* , Heft 12/1999, S.78-84

## 8 Danksagung

Ich möchte allen, die mich bei der Durchführung und Fertigstellung dieser Arbeit unterstützten, herzlich danken. Mein besonderer Dank gilt:

Frau **DR. INGRID HILGER** und für die ausgezeichnete und herzliche Betreuung, für ihre Geduld und die vielen Hinweise und Diskussionen

Herrn **PROF. DR.MED. DIPL.CHEM. WERNER A.KAISER** für die Vergabe des spannenden Themas

Herrn **PROF.DR.RER.NAT. WILFRIED ANDRÄ** für viele Anregungen und die herzliche Betreuung des physikalischen Teils

Frau **DOREEN SCHRÖDER** für die freundschaftliche Zusammenarbeit

**WIEBKE ALBRECHT** für das zur Verfügung stellen ihres Rechners

**MARK DÖRR** für viele spannende, lehrreiche und geduldige Stunden am Computer

**AXEL GÖHLERT** für das Scannen der Fotografien

Frau **DR. RER.NAT. UTE HEINZE** für die Durchführung der Viskositätsmessung

Herrn **DR.RER.NAT. RUDOLF HERGT** für die Einführung in die Grundlagen magnetischer Mechanismen

Herrn **DR.RER.NAT. ROBERT HIERGEIST** für anregende, aufschlußreiche Diskussionen

**GEORG JUNGNETSCH** für die Bereitstellung des Ziplaufwerks

Herrn **LUDWIG** für die freundliche und spontane Ausführung von Glasbläserarbeiten

Meinem **VATER** für seinen geduldigen liebevollen Rat

Meiner **SCHWESTER SYLVIA** für ihren spontanen aufopferungsvollen Einsatz und die lebenswürdige Versorgung in stressigen Zeiten

**IHR, JULIANE** und **WIEBKE, DIETRICH** und **STEPHAN** sowie **MARK** dafür, daß sie einfach da waren.

## 9 Lebenslauf

Name: Katrin Frühauf  
geboren am: 10. Juli 1975 in Bernburg  
Anschrift: Frommannstraße 6  
07743 Jena  
Familienstand: ledig

### Schulbildung

9/82-8/90 Polytechnische Oberschule "Ernst Thälmann" in Bernburg  
9/90-8/94 Spezialschule math.-naturwiss.-techn. Richtung "Georg Cantor"  
in Halle

### Praktikum

9/94-4/95 Europäischer Freiwilligendienst im Koordinierungsbüro  
der Organisation Youth and Environment Europe,  
Utrecht/Niederlande  
5/95 Pflegepraktikum im St. Elisabeth Krankenhaus Halle  
9/95 Pflegepraktikum in der Universitätsklinik Halle

### Hochschulbildung

seit 10/95 Medizinstudium an der Friedrich-Schiller-Universität Jena  
10/95-9/97 4 vorklinische Semester  
10/97-1/99 3 klinische Semester  
2/99-8/99 Promotion  
9/99-3/00 Freiwilliges soziales Jahr im Malteserkrankenhaus in Vác/Ungarn  
4/00-6/01 Fortsetzen des Medizinstudiums und Überarbeitung des Disser-  
tationsmanuskripts

### Publikation

*Heating potential of iron oxides for therapeutic purposes in interventional radiology*

Ingrid Hilger, Ph.D.; Katrin Frühauf; Wilfried Andrä, Ph.D.; Robert Hiergeist, Ph.D.;  
Rudolf Hergt, Ph.D.; Werner A. Kaiser M.D., M.S. (eingereicht)

Jena, den 13. Juni 2001

Katrin Frühauf

## **Ehrenwörtliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, daß mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

Frau Dr. rer. nat. Ingrid Hilger

Herr Prof. Dr. rer. nat. Wilfried Andrä,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und daß Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

daß ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

daß ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, den 13. Juni 2001

.....